

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-135934

(43)公開日 平成6年(1994)5月17日

(51)Int.C1.

C07D213/72

A61K 31/44

識別記号

序内整理番号

F1

技術表示箇所

ABE

9360-4C

ACJ

9360-4C

C07D213/76

213/84

Z

審査請求 未請求 請求項の数10 (全43頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平4-361848

(71)出願人 000000354

石原産業株式会社

大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3番15号

(72)発明者 重原 格

滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

(22)出願日

平成4年(1992)12月21日

(72)発明者 小田原 新二

滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

(31)優先権主張番号

特願平3-361430

(72)発明者 湯木 俊次

滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

(32)優先日

平3(1991)12月27日

(33)優先権主張国

日本 (JP)

(31)優先権主張番号

特願平4-283417

(32)優先日

平4(1992)9月9日

(33)優先権主張国

日本 (JP)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ビリジン誘導体又はその塩を含有するホスホリバーゼ▲A 2▼阻害剤、抗炎症剤又は抗腎炎剤

(57)【要約】

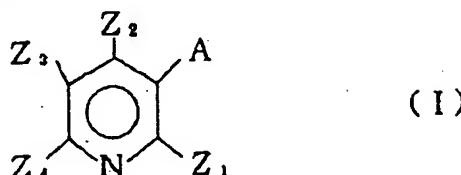
【目的】ホスホリバーゼA₂阻害剤、抗炎症剤及び抗腎炎剤として有用なビリジン誘導体又はそれらの塩を提供する。【構成】ビリジン誘導体又はそれらの塩、それらの製造方法、それらを含有するホスホリバーゼA₂阻害剤、抗炎症剤及び抗腎炎剤並びに中間体としてのビリジン誘導体である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



(式中、Aは-N(R₁)X₁基、-NHX₂基、ニトロ基又はアミノ基であり、X₁は-CW¹R¹基、-COCOR²基、CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X₂は-(NH)SO₂R¹基又は-CH₂R₆基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R₆基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁵基、-(NH)SO₂R⁹基、-(NH)S₂O₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₂は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、Z₃は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR₈基、シアノ基、-COR₈基又はアルキル基であり、Z₄は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、-W⁶-R₆基、-(NH)SO₂R¹基、-NHR₁基又はビペラジニル基であり、R₆は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、R₆及びX₁は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R₆は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R₆及びR₁は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R₂、R₃、R¹、R⁶及びR⁹は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R₄、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁹及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R₅、R⁴、R⁶、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹、W²、W³、W⁴、W⁶及びW⁸は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、1、m及び

10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

160

170

180

190

200

210

220

230

240

250

260

270

280

290

300

310

320

330

340

350

360

370

380

390

400

410

420

430

440

450

460

470

480

490

500

510

520

530

540

550

560

570

580

590

600

610

620

630

640

650

660

670

680

690

700

710

720

730

740

750

760

770

780

790

800

810

820

830

840

850

860

870

880

890

900

910

920

930

940

950

960

970

980

990

1000

1010

1020

1030

1040

1050

1060

1070

1080

1090

1100

1110

1120

1130

1140

1150

1160

1170

1180

1190

1200

1210

1220

1230

1240

1250

1260

1270

1280

1290

1300

1310

1320

1330

1340

1350

1360

1370

1380

1390

1400

1410

1420

1430

1440

1450

1460

1470

1480

1490

1500

1510

1520

1530

1540

1550

1560

1570

1580

1590

1600

1610

1620

1630

1640

1650

1660

1670

1680

1690

1700

1710

1720

1730

1740

1750

1760

1770

1780

1790

1800

1810

1820

1830

1840

1850

1860

1870

1880

1890

1900

1910

1920

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2020

2030

2040

2050

2060

2070

2080

2090

2100

2110

2120

2130

2140

2150

2160

2170

2180

2190

2200

2210

2220

2230

2240

2250

2260

2270

2280

2290

2300

2310

2320

2330

2340

2350

2360

2370

2380

2390

2400

2410

2420

2430

2440

2450

2460

2470

2480

2490

2500

2510

2520

2530

2540

2550

2560

2570

2580

2590

2600

2610

2620

2630

2640

2650

2660

2670

2680

2690

2700

2710

2720

2730

2740

2750

2760

2770

2780

2790

2800

2810

2820

2830

2840

2850

2860

2870

2880

2890

2900

2910

2920

2930

2940

2950

2960

2970

2980

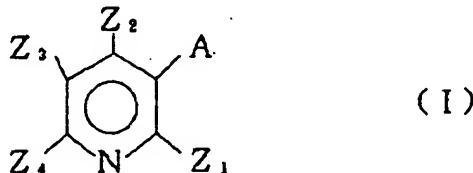
2990

3000

もよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R₁、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、l、m及びnはそれぞれ0又は1であり、但し、(1) Aが-N(R₁)X₁基(R₁が水素原子であり)であり、Z₁が-NHY基であり、Z₂及びZ₄が水素原子であり、Z₃がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、また(2) Aがニトロ基又はアミノ基のときZ₁、Z₂、Z₃及びZ₄の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する]で表わされるビリジン誘導体又はその塩を含有する抗炎症剤。

〔請求項3〕 一般式(I)

〔化3〕

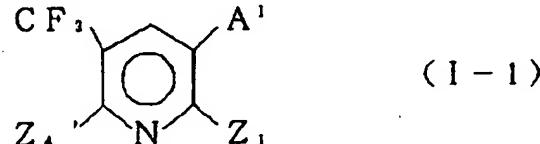


(式中、Aは-N(R₁)X₁基、-NHX₁基、ニトロ基又はアミノ基であり、X₁は-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X₂は-(NH)SO₂R¹基又は-CH₂R₁基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁵-R₁基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁵基、-(NH)SO₂R⁹基、-(NH)S₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₂は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、Z₃は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR₈基、シアノ基、-COR₈基又はアルキル基であり、Z₄は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、-W⁶-R₁基、-(NH)SO₂R₁基、-NHR₁基又はビペラジニル基であり、R₁は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキカルボニル基であり、R₁及びX₁は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R₁は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R₁及びR₄は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R₁、R₄、R¹、R⁵及びR⁹は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素

基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R₁、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁹及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R₁、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、l、m及びnはそれぞれ0又は1であり、但し、(1) Aが-N(R₁)X₁基(R₁が水素原子であり)であり、Z₁が-NHY基であり、Z₂及びZ₄が水素原子であり、Z₃がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、また(2) Aがニトロ基又はアミノ基のときZ₁、Z₂、Z₃及びZ₄の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する]で表わされるビリジン誘導体又はその塩を含有する抗膜炎剤。

〔請求項4〕 一般式(I-1)

〔化4〕

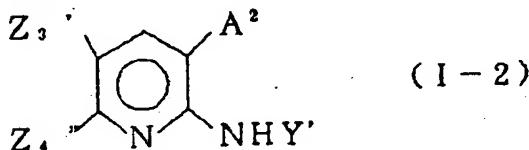


(式中、A¹は-N(R₁)X₁基又は-NHX₁基であり、X₁は-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²R³基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X₂は-(NH)SO₂R¹基又は-CH₂R₁基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁵-R₁基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁵基、-(NH)SO₂R⁹基、-(NH)S₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₂は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、Z₃は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR₈基、シアノ基、-COR₈基又はアルキル基であり、Z₄は水素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、-W⁶-R₁基、-(NH)SO₂R₁基、-NHR₁基又はビペラジニル基であり、R₁は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキカルボニル基であり、R₁及びX₁は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R₁は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R₁及びR₄は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基である。

り、 R_1 、 R^1 、 R^6 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 、 R^8 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_4 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 l 、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、 A^1 が $-N(R_1)X$ 基であり、 R_1 が水素原子であり、かつ、 Z_3 が水素原子のとき、 Z_1 は水素原子、 $-NHY$ 基 (Y は置換されてもよいフェニル基) 又は $-W^5-R_6$ 基である] で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【請求項5】 一般式 (I-2)

【化5】



(式中、 A_2 は $-NHX$ 基又は $-NHSO_2R^1$ 基、 X は $-CW^1R^1$ 基、 $-COCOR^2$ 基、 $-CW^1NHCOR^2$ 基、 $-C(W^1)W^2R^3$ 基又は $-CW^1N(R^4)R^5$ 基であり、 Y' は $-NH$ 、 SO_2R^9 基、 $-NH$ 、 SO_2OR^{10} 基又は $-NH$ 、 $SO_2N(R^{11})R^{12}$ 基であり、 Z_3 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 $-NHCOR_1$ 基、シアノ基、 $-COR_1$ 基又はアルキル基であり、 Z_4 は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、 R_1 、 R^1 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R_2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 及び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいベンジル基であり、 R_4 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、 Z_4 がハロゲン原子又は $-W^5-R_6$ 基であるとき Z_1 は $-NHY$ 基である] で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

20

30

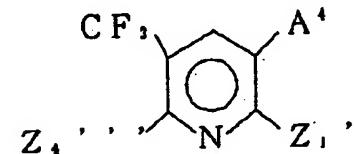
40

50

W^1 及び W^2 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m は0又は1であり、但し、(1) Z_3 が水素原子であるとき Z_1 はトリフルオロメチル基であり、(2) Z_3 がシアノ基又はアルキル基であるとき Z_4 は水素原子である) で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【請求項6】 一般式 (I-3)

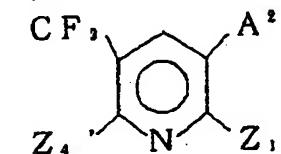
【化6】



(式中、 A^1 はニトロ基又はアミノ基であり、 Z_1 は $-NHY'$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-W^5-R_6$ 基又はアミノ基であり、 Y' は $-NH$ 、 SO_2R^9 基、 $-NH$ 、 SO_2OR^{10} 基又は $-NH$ 、 $SO_2N(R^{11})R^{12}$ 基であり、 Z_4 はハロゲン原子、 $-W^5-R_6$ 基、 $-NH$ 、 SO_2R_1 基、 $-NHR_1$ 基又はビペラジニル基であり、 R_1 及び R_6 は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 R_1 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R^{10} は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、但し、 Z_4 がハロゲン原子又は $-W^5-R_6$ 基であるとき Z_1 は $-NHY'$ 基である) で表わされるピリジン誘導体又はその塩。

【請求項7】 一般式 (I-4)

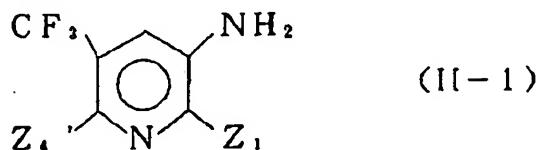
【化7】



(式中、 A_2 は $-NHX$ 基又は $-NHSO_2R^1$ 基であり、 X は $-CW^1R^1$ 基、 $-COCOR^2$ 基、 $-C(W^1)W^2R^3$ 基又は $-CW^1NHCOR^2$ 基、 $-C(W^1)W^2R^3$ 基又は $-CW^1N(R^4)R^5$ 基であり、 Z_1 は $-NHY$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-W^5-R_6$ 基又はアミノ基であり、 Y はアルキル基、 $-CW^3R^6$ 基、 $-COCOR$

7 基、 $-NHCOR'$ 基、 $-C(=W^3)W^4R'$ 基
 $-(NH)SO_2R'$ 基、 $-(NH)SO_2OR'$
¹⁰ 基又は $-(NH)SO_2N(R^{11})R^{12}$ 基で
 あり、 Z_4' は水素原子、ハロゲン原子、 $-W^6-R_6$
 基、 $-(NH)SO_2R_1$ 基、 $-NHR_1$ 基又はビペ
 ラジニル基であり、 R_1 及び R_6 は各々独立して、水素
 原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよい
 フエニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であ
 り、 R_1 、 R^1 、 R^6 及び R^9 は各々独立して、置換さ
 れてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭
 化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換さ
 れてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式
 複素環基であり、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換さ
 れてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ
 基、置換されてもよいフエニル基又は置換されてもよい
 フエノキシ基であり、 R^3 、 R^4 及び R^{10} は各々独立
 して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよい
 アルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換さ
 れてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフエニ
 ル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4
²⁰ 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、置換され
 てもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、
 W^5 及び W^6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子で
 あり、 m 及び n はそれぞれ 0 又は 1 であり、但し、 A^3
 が $-NHX$ 基であり、かつ、 Z_4' が水素原子のと
 き、 Z_1 は水素原子又は $-W^6-R_6$ 基である] で表わ
 されるビリジン誘導体又はその塩を製造する方法であ
 って、一般式 (II-1)

[化8]

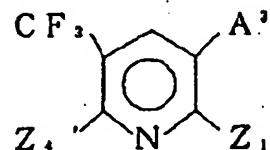


(式中、 Z_1 及び Z_4' は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物と一般式 $Hal-CW^1R^1$ (式中、 W^1 及
 び R^1 は前述の通りであり、 Hal はハロゲン原子である) で表わさ
 れる化合物、一般式 R^1COOH (式中、 R^1 は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物、一般式 $(R^1CO)_2O$ (式中、 R^1 は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物、一般式 $Hal-COCOR^2$ (式中、 R^2 及
 び Hal は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物、一般式 R^2CONCW^1 (式中、 R^2 及
 び W^1 は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物、一般式 $Hal-C(=W^1)W^2R^3$ (式中、 R^3 、 W^1 、 W^2 及
 び Hal は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物、一般式 $Hal-CW^1N(R^4)R^5$ (式中、 R^4 、
 R^5 、 W^1 及び Hal は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物又は一般式 $Hal-SO_2R^1$ (式中、 R^1 及
 び Hal は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物と一般式 $R_1'-Hal$ (式中、

反応させることを特徴とする、前記ビリジン誘導体又は
 その塩の製造方法。

[請求項8] 一般式 (I-5)

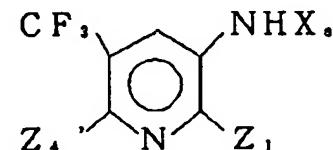
[化9]



(I-5)

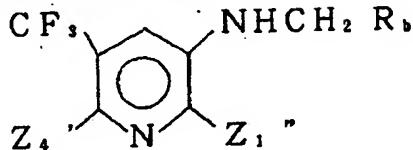
10 (式中、 A^3 は $-N(R_1')$ X 基であり、 X は $-CW^1R^1$ 基、 $-COCOR^2$ 基、 $-CW^1NHCOR^2$ 基、 $-C(=W^1)W^2R^3$ 基又は $-CW^1N(R^4)R^5$ 基であり、 Z_1 は $-NHY$ 基、水素原子、
 ハロゲン原子、 $-W^6-R_6$ 基又はアミノ基であり、 Y はアルキル基、 $-CW^3R^6$ 基、 $-COCOR^7$ 基、 $-NHCOR^7$ 基、 $-C(=W^3)W^4R^9$ 基、 $-(NH)SO_2R^9$ 基、 $-(NH)SO_2OR^{10}$ 基又
²⁰ は $-(NH)SO_2N(R^{11})R^{12}$ 基であり、 Z_4' は水素原子、ハロゲン原子、 $-W^6-R_6$ 基、 $-(NH)SO_2R_1$ 基、 $-NHR_1$ 基又はビペラジニ
 尔基であり、 R_1' はアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキカルボニル基であり、 R_1 及び R_6 は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキ
 基、置換されてもよいフエニル基又は置換されてもよいシ
 クロアルキル基であり、 R_1 、 R^1 、 R^6 及び R^9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環
 式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置
 換されてもよい多環式複素環基であり、 R^2 及び R^7 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフエニル基又
³⁰ は置換されてもよいフエノキシ基であり、 R^3 、 R^4 及
 び R^{10} は各々独立して、置換されてもよいアルキ
 基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよい
 アルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置
 換されてもよいフエニル基又は置換されてもよいベンジ
 ル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立
 して、酸素原子又は硫黄原子であり、 m 及び n はそれ
⁴⁰ ぞれ 0 又は 1 である] で表わさ
 れるビリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式

[化10]



(式中、 X 、 Z_1 及び Z_4' は前述の通りである) で表わさ
 れる化合物と一般式 $R_1'-Hal$ (式中、

R.' はアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、Ha 1 はハロゲン原子である)で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする。



る、前記ビリジン誘導体又はその塩の製造方法。

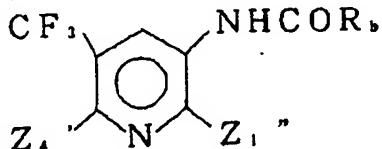
【請求項9】 一般式 (I-6)

【化11】

(I-6)

(式中、Z4' は-NHY' 基、水素原子、ハロゲン原子、-W5'-Rb 基又はアミノ基であり、Y' はアルキル基、-(NH)、SO2R9 基、-(NH)、SO2 基又は-OR10 基又は-(NH)、SO2N(R11)R12 基であり、Z4' は水素原子、ハロゲン原子、-W6'-Rb 基、-(NH)、SO2R1 基、-NHR1 基又はビペラジニル基であり、Rb は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R1 及びRb は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R1 及びR9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R10 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R1、R11 及びR12 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W5 及びW6 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、m 及びn はそれぞれ0又は1である)で表わされるビリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式

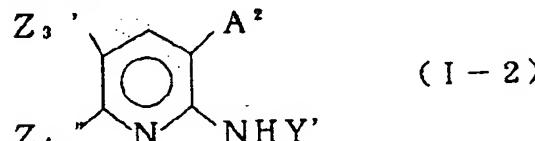
【化12】



(式中、Rb、Z4' 及びZ4" は前述の通りである)で表わされる化合物を還元することを特徴とする、前記ビリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【請求項10】 一般式 (I-2)

【化13】

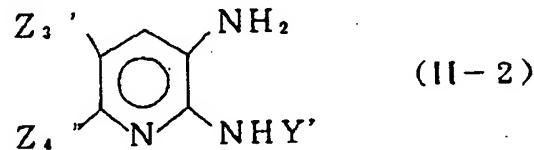


(式中、A2 は-NHX 基又は-NHSO2R1 基、X1 は-CW1R1 基、-COCOR2 基、-CW1N

10

HCOR2 基、-C(=W1)W2R3 基又は-CW1N(R4)R5 基であり、Y' は-(NH)、SO2R9 基、-(NH)、SO2OR10 基又は-(NH)、SO2N(R11)R12 基であり、Z3' は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCORb 基、シアノ基、-CORb 基又はアルキル基であり、Z4" は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、R6、R1 及びR9 は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R10 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R3 及びR10 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R4、R5、R11 及びR12 は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W1 及びW2 は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、m は0又は1であり、但し、(1) Z3' が水素原子であるときZ4" はトリフルオロメチル基であり、(2) Z3' がシアノ基又はアルキル基であるとき、Z4" は水素原子である)で表わされるビリジン誘導体又はその塩を製造する方法であって、一般式 (I-2)

【化14】



40

(式中、Y'、Z3' 及びZ4" は前述の通りである)で表わされる化合物と一般式 Ha 1 - CW1R1 (式中、W1 及びR1 は前述の通りであり、Ha 1 はハロゲン原子である)で表わされる化合物、一般式 R1COOH (式中、R1 は前述の通りである)で表わされる化合物、一般式 (R1CO)2O (式中、R1 は前述の通りである)で表わされる化合物、一般式 Ha 1 - COCO R2 (式中、R2 及びHa 1 は前述の通りである)で表わされる化合物、一般式 R2CONCW1 (式中、R2 及びW1 は前述の通りである)で表わされる化合物、一

11

般式 $\text{Hal}-\text{C}(\text{=W}^1)\text{W}^2\text{R}^3$ (式中、 R^3 、 W^1 、 W^2 及び Hal は前述の通りである) で表わされる化合物、一般式 $\text{Hal}-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ (式中、 R^4 、 R^5 、 W^1 及び Hal は前述の通りである) で表わされる化合物又は一般式 $\text{Hal}-\text{SO}_2\text{R}^1$ (式中、 R^1 及び Hal は前述の通りである) で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする、前記ビリジン誘導体又はその塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はビリジン誘導体又はそれらの塩を含有するホスホリバーゼA₂阻害剤、抗炎症剤又は抗腫瘍剤に関する。

【0002】

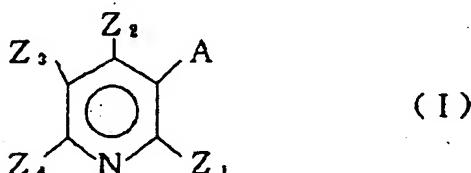
【従来の技術】 ジアミノトリフルオロメチルビリジン誘導体としては例えば、米国特許第3,746,531号及び同第3,962,263号各明細書などには、除草剤の有効成分として、5位にトリフルオロメチル基を有し、2位又は3位のどちらか一方に $-\text{NHCO}-\text{CF}_2-\text{T}^1$ 基 (T^1 は水素原子、塩素原子、弗素原子、アルキル基又はハロアルキル基である) を有し、他方に $-\text{NHCO}-\text{CF}_2-\text{T}^2$ 基 (T^2 は水素原子、塩素原子、弗素原子、アルキル基、ハロアルキル基又はアルキルカルボニル基である。) 又は、 NHCOOT^3 基 (T^3 は C_{1-4} の低級アルキル基又はフェニル基である) を有するビリジンが開示されているが、本発明のビリジン誘導体とは化学構造が異なる。又、米国特許第3,961,063号明細書などには、駆虫剤の有効成分として、2位及び3位に $-\text{NHCSNHCOT}^4$ 基 (T^4 はアルコキシ基である) を有するトリフルオロメチル置換ビリジンが開示されているが、本発明のビリジン誘導体とは化学構造が異なる。

【0003】

【発明の開示】 本発明は、一般式 (I)

【0004】

【化16】



【0005】 (式中、 A は $-\text{N}(\text{R}_5)\text{X}_1$ 基、 $-\text{NHX}_2$ 基、 ニトロ基又はアミノ基であり、 X_1 は $-\text{CW}^1\text{R}^1$ 基、 $-\text{COCOR}^2$ 基、 $-\text{CW}^1\text{NHCOR}^2$ 基、 $-\text{C}(\text{=W}_1)\text{W}^2\text{R}^3$ 基又は $-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 基であり、 X_2 は $-(\text{NH})_1\text{SO}_2\text{R}^1$ 基又は $-\text{CH}_2\text{R}_6$ 基であり、 Z_1 は $-\text{NHY}$ 基、 水素原子、 ハロゲン原子、 $-\text{W}^5-\text{R}_6$ 基又はアミノ基であり、 Y は置換されてもよいフェニル基、 アルキル基、 $-\text{CW}^3\text{R}$

12

基、 $-\text{COCOR}^7$ 基、 $-\text{NHCOR}^7$ 基、 $-\text{C}(\text{=W}^3)\text{W}^4\text{R}^5$ 基、 $-(\text{NH})_1\text{SO}_2\text{R}^6$ 基、 $-(\text{NH})_1\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ 基又は $-(\text{NH})_1\text{SO}_2\text{R}^7$ 基、 $-\text{N}(\text{H})_1\text{SO}_2\text{R}^8$ 基、 $-\text{N}(\text{H})_1\text{SO}_2\text{R}^9$ 基、 $-\text{N}(\text{H})_1\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 基、 $-\text{N}(\text{H})_1\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 基であり、 Z_2 は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、 Z_3 は水素原子、 トリフルオロメチル基、 ハロゲン原子、 ニトロ基、 アミノ基、 $-\text{NHCO}$ R_7 基、 シアノ基、 $-\text{COR}_8$ 基又はアルキル基であり、 Z_4 は水素原子、 トリフルオロメチル基、 ハロゲン原子、 $-\text{W}^6-\text{R}_9$ 基、 $-(\text{NH})_1\text{SO}_2\text{R}_{10}$ 基、 $-\text{NHR}_{11}$ 基又はビペラジニル基であり、 R_{12} は水素原子、 アルキル基、 アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、 R_5 及び X_1 は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、 R_6 は置換されてもよいフェニル基、 置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、 R_7 及び R_{10} は各々独立して、 水素原子、 置換されてもよいアルキル基、 置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、 R_8 、 R_9 、 R^{12} 及び R^9 は各々独立して、 置換されてもよい鎖式炭化水素基、 置換されてもよい单環式炭化水素基、 置換されてもよい多環式炭化水素基、 置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、 R_5 、 R^2 及び R^7 は各々独立して、 置換されてもよいアルキル基、 置換されてもよいアルコキシ基、 置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、 R^3 、 R^9 及び R^{10} は各々独立して、 置換されてもよいアルケニル基、 置換されてもよいアルキニル基、 置換されてもよいシクロアルキル基、 置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、 R_1 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} は各々独立して、 置換されてもよいアルキル基であり、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 及び W^6 は各々独立して、 酸素原子又は硫黄原子であり、 I 、 m 及び n はそれぞれ0又は1であり、 但し、 (1) A が $-\text{N}(\text{R}_5)\text{X}_1$ 基 (R_5 が水素原子であり) であり、 Z_1 が $-\text{NHY}$ 基であり、 Z_2 及び Z_3 が水素原子であり、 Z_4 がトリフルオロメチル基である組合せの場合を除き、 また (2) A がニトロ基又はアミノ基のとき Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及び Z_4 の少なくとも2つは水素原子以外の置換基を有する) で表わされるビリジン誘導体又はその塩を含有するホスホリバーゼA₂阻害剤に関する。

【0006】 一般式 (I) 中、 R_5 、 R_6 、 R^1 、 R^6 及び R^9 に含まれる前記鎖式炭化水素基としてはアルキル基、 アルケニル基、 アルキニル基などが挙げられ、 前記单環式炭化水素基としてはシクロアルキル基、 シクロアルケニル基、 フェニル基などが挙げられ、 前記多環式炭化水素基としては、 ナフチル基、 テトラヒドロナフチル基、 インダニル基のような縮合型多環式炭化水素基又はアダマンチル基、 ノルアダマンチル基、 ノルボルナニ

ル基、ノルボルナノニル基のような架橋型多環式炭化水素基が挙げられ、前記単環式複素環基としてはピロリル基、フラニル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピラゾリニル基、ヒダントイニル基、オキサゾリニル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、ジオキソラニル基、ジチアラニル基、ビリジル基、ビリダジニル基、ビリミジニル基、ピラジニル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ビペリジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基、テトラヒドロオキソピリダジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、テトラヒドロオキソピリミジニル基、ビペラジニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ジヒドロジチイニル基、ジチアニル基、モルホリニル基などが挙げられ、前記多環式複素環基としては、チエノチエニル基、ジヒドロシクロペンタチエニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロベンズイソオキサゾリル基、ベンゾジオキソリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾジオキサニル基、キノキサリニル基のような縮合型多環式複素環基又はキヌクリジニル基のような架橋型多環式複素環基が挙げられる。R₁ 及び X₁ が結合して形成する複素環としては 2-ピロリドニル基などが挙げられる。

〔0007〕 R_c 及び R_b に含まれる置換されてもよいアルキル基、 R_s 、 R_t 、 R^1 、 R^6 及び R^9 に含まれる置換されてもよい鎖式炭化水素基、 R_e 、 R^2 及び R^7 に含まれる置換されてもよいアルキル基及び置換されてもよいアルコキシ基、 R^3 、 R^8 及び R^{10} に含まれる置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基及び置換されてもよいアルキニル基並びに R_b 、 R_s 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 及び R^{12} に含まれる置換されてもよいアルキル基の置換基としてはハロゲン原子、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアカルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アミノ基、アルキル基で置換されたアミノ基などが挙げられ、それらの置換基又はそれらの置換基に付随する置換基の数は1ヶであっても2ヶ以上であってもよく、2ヶ以上の場合それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

[0008] また、 R_b 、 R_c 及び R_h に含まれる置換

されてもよいフェニル基及び置換されてもよいシクロアルキル基、 R_1 、 R_2 、 R^1 、 R^2 及び R^3 に含まれる置換されてもよい単環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい多環式複素環基及び置換されてもよい多環式複素環基、 R_1 、 R_2 及び R^3 に含まれる置換されてもよいフェニル基及び置換されてもよいフェノキシ基並びに R^3 、 R^4 及び R^{10} に含まれる置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基及び置換されてもよいベンジル基の置換基としてはハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルケニル基、シクロアルケニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールチオ基、アミノ基、アルキル基で置換されたアミノ基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基などが挙げられ、それら置換基又はそれらの置換基に付随する置換基の数は1ヶであっても2ヶ以上であってもよく、2ヶ以上の場合はそれらの置換基は同一であっても異なってよい。

〔0009〕一般式(I)中、A、Z₁、Z₃及びZ₄に含まれるアルキル基並びにアルキル部分としては、炭素数1～18のもの、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ノナデシル基などが挙げられ、それらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。A、Z₁、Z₃及びZ₄に含まれるアルケニル基ならびにアルケニル部分としては、炭素数が2～18のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペントニル基、ヘキセニル基、デセニル基、ノナデセニル基などが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。A、Z₁、Z₃及びZ₄に含まれるアルキニル基並びにアルキニル部分としては、炭素数が2～18のもの、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、デシニル基、ノナデシニル基などが挙げられ、またそれらは直鎖又は枝分れ脂肪鎖の構造異性のものも含む。A、Z₁、Z₃及びZ₄に含まれるシクロアルキル基並びにシクロアルキル部分としては、炭素数3～8のもの、例えば、シクロプロビル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基などが挙げられる。A、Z₁、Z₃及びZ₄に含まれるシクロアルケニル基並びにシクロアルケニル部分としては、炭素数5～8のもの、例えば、シクロベンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロオクテニル基などが挙げられる。更にX及びYに含まれるハロゲン原子としては弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子が挙げられる。X及びYに含まれるアリール基並びにアリール部分としては、フェニル基、チエニル基、フラニル基、ビリジル基、ナフチル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル

基、キノリニル基などが挙げられる。

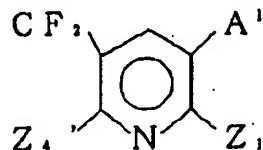
[0010] 一般式(I)で表わされる化合物は、A、Z₁又はZ₂にスルホニル基を含む場合、塩を形成してもよく、それらの塩としては、医薬上許容されるものであればよく、例えば、カリウム塩、ナトリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。又、これらの塩の中で結晶水をもつものもある。

[0011] 一般式(I)で表わされる化合物中、以下の化合物は新規である。

(1) 一般式(I-1)

[0012]

[化17]



(I-1)

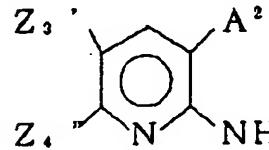
[0013] [式中、A¹は-N(R₁)X₁基又は-NHX₁基であり、X₁は-CW¹R¹基、-COCO²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、X₂は-(NH)SO₂R¹基又は-CH₂R₂基であり、Z₁は-NHY基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁵-R⁶基又はアミノ基であり、Yは置換されてもよいフェニル基、アルキル基、-CW³R⁶基、-COCOR⁷基、-NHCOR⁷基、-C(=W³)W⁴R⁵基、-(NH)SO₂R³基、-(NH)SO₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₂は水素原子、ハロゲン原子、-W⁶-R⁷基、-(NH)SO₂R¹基、-NHR₁基又はビペラジニル基であり、R₁は水素原子、アルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキカルボニル基であり、R₂及びX₁は互いに結合して隣接する窒素原子と共に複素環を形成してもよく、R₂は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいアルキル基であり、R₁及びR₂は各々独立して、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいシクロアルキル基であり、R₁、R¹、R⁶及びR⁹は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R²及びR⁷は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³、R⁴及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいベンジル基であり、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹及びW²は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、mは0又は1であり、但し、(1) Z₁が水素原子であるときZ₂はトリフルオロメチル基であり、(2) Z₁がシアノ基又はアルキル基であるとき、Z₂は水素原子である]で表わされるビリジン誘導体又はその塩。

16
てもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいベンジル基であり、R₁、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵及びW⁶は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、1、m及びnはそれぞれ0又は1であり、但し、A¹が-N(R₁)X₁基であり、R₁が水素原子であり、かつ、Z₁が水素原子のとき、Z₂は水素原子、-NHY基(Yは置換されてもよいフェニル基又は-W⁵-R⁶基である)で表わされるビリジン誘導体又はその塩。

[0014] (2) 一般式(I-2)

[0015]

[化18]



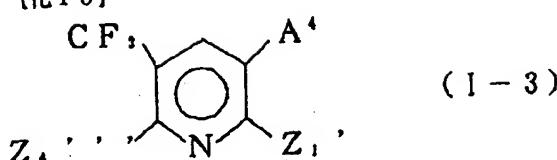
(I-2)

[0016] [式中、A²は-NHX₁基又は-NHSO₂R¹基、X₁は-CW¹R¹基、-COCOR²基、-CW¹NHCOR²基、-C(=W¹)W²基又は-CW¹N(R⁴)R⁵基であり、Y'は-(NH)SO₂R⁹基、-(NH)SO₂OR¹⁰基又は-(NH)SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Z₃は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、-NHCOR₁基、シアノ基、-COR₁基又はアルキル基であり、Z₂は水素原子又はトリフルオロメチル基であり、R₂、R¹及びR³は各々独立して、置換されてもよい鎖式炭化水素基、置換されてもよい单環式炭化水素基、置換されてもよい多環式炭化水素基、置換されてもよい单環式複素環基又は置換されてもよい多環式複素環基であり、R₁及びR²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルコキシ基、置換されてもよいフェニル基又は置換されてもよいフェノキシ基であり、R³及びR¹⁰は各々独立して、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいベンジル基であり、R⁴、R⁵、R¹¹及びR¹²は各々独立して、置換されてもよいアルキル基であり、W¹及びW²は各々独立して、酸素原子又は硫黄原子であり、mは0又は1であり、但し、(1) Z₁が水素原子であるときZ₂はトリフルオロメチル基であり、(2) Z₁がシアノ基又はアルキル基であるとき、Z₂は水素原子である]で表わされるビリジン誘導体又はその塩。

[0017] (3) 一般式(I-3)

[0018]

[化19]



[0019] (式中、 A^1 はニトロ基又はアミノ基であり、 Z_1' は $-NHY'$ 基、水素原子、ハロゲン原子、 $-W^6-R_6$ 基又はアミノ基であり、 Y' は $- (NH)$ 、 $-SO_2-R^9$ 基、 $- (NH) -SO_2$ 、 OR^{10} 基又は $- (NH) -SO_2-N (R^{11}) R^{12}$ 基であり、 Z_4' はハロゲン原子、 $-W^6-R_6$ 基、 $- (NH) -SO_2-R_1$ 基、 $-NHR_1$ 基又はビペラジニル基であ

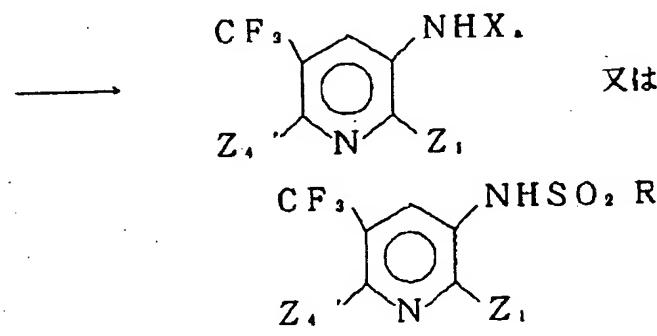
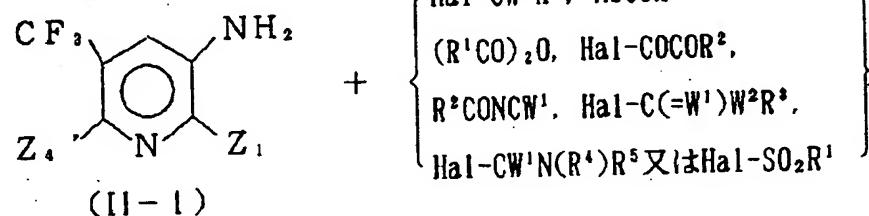
り、 R_6 、 R_9 、 R_1 、 R_4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 m 及び n は前述の通りであり、但し、 Z_4' がハロゲン原子又は $-W^6-R_6$ 基であるとき、 Z_1' は $-NHY'$ 基である] で表わされるビリジン誘導体又はその塩。

[0020] 一般式 (I-1) で表わされる化合物は例えば次の反応 [A] ~ [C] のような方法で製造することができる。

[0021] 反応 [A] A^1 が $-N (R_6) X_6$ 基であり、 R_6 が水素原子である場合又は A^1 が $-NHX_6$ 基であり X_6 が $-SO_2-R^1$ 基である場合

[0022]

[化20]



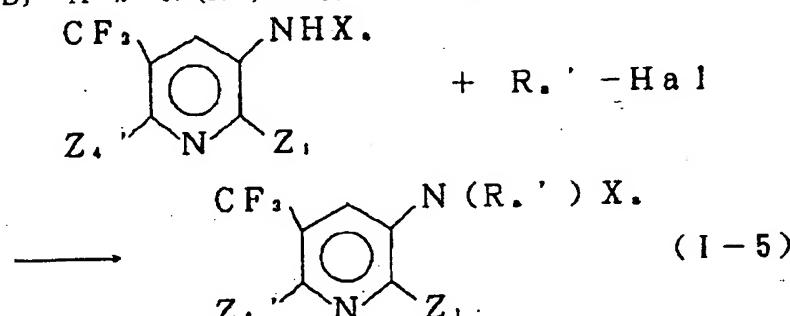
[0023] (式中、 X_6 、 Z_1 、 Z_4' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W^1 及び W^2 は前述の通りであり、 Hal はハロゲン原子である)

[0024] 反応 (B) A^1 が $-N (R_6) X_6$ 基で

あり、 R_6 がアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基である場合

[0025]

[化21]



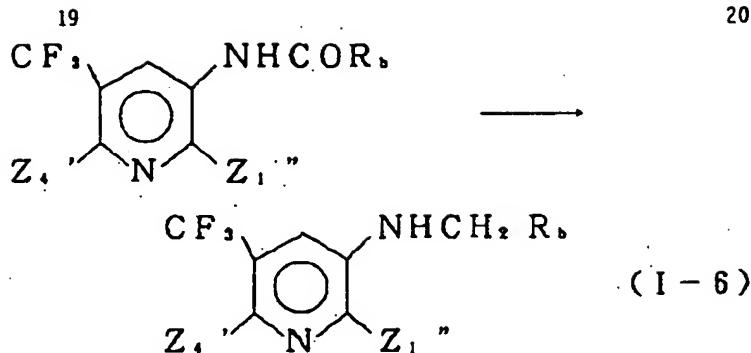
[0026] (式中、 X_6 、 Z_1 及び Z_4' は前述の通りであり、 R_6 はアルキル基、アルキルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基である)

[0027] 反応 (C) A^1 が $-NHX_6$ 基であり、

X_6 が $-CH_2-R_6$ 基である場合

[0028]

[化22]



【0029】(式中、Z₄’、R_bは前述の通りであり、Z₁”は-NHY”基、水素原子、ハロゲン原子、-W⁵-R_b基又はアミノ基であり、Y”はアルキル基、-(NH)_nSO₂R⁹基、-(NH)_nSO₂R¹⁰基又は-(NH)_nSO₂N(R¹¹)R¹²基である)

【0030】前記反応〔A〕及び〔B〕の反応は通常溶媒の存在下、必要により塩基を使用することにより、行なわれる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシリソ、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの環状又は非環状脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、N-メチルビロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。塩基としては無機塩基、有機塩基のいずれでもよく、無機塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのよう

なアルカリ金属水酸化物；無水炭酸カリウム、無水炭酸カルシウムのようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物；金属ナトリウムのようなアルカリ金属などが挙げられ、また有機塩基としてはビリジン、トリエチルアミンなどが挙げられる。反応温度は通常-30～+100℃、望ましくは0～60℃、反応時間は通常1～24時間、望ましくは1～10時間である。

【0031】前記反応〔A〕の反応において、HOOC-R’との反応では脱水縮合剤を存在させる必要があり、その脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N’-カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが挙げられる。

【0032】前記反応〔A〕で得られる化合物中、例えば以下の化合物は、X_aに含まれるハロゲン原子がX_aに隣接する窒素原子と反応して複素環を形成することができる。

【0033】

〔化23〕



【0034】(式中、Z₁、Z₄’及びHalは前述の通りであり、pは3又は4である)前記反応〔C〕の出発物質は前記反応〔A〕により製造することができる。前記反応〔C〕の反応は、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ほう素テトラ-n-ブチルアンモニウムなどの金属水素化物を用いる方法、ジボランを用いる方法、パラジウム触媒或はニッケル触媒等の存在下水素を用いた接触水素添加による方法等が挙げられる。この還元反応に使用する溶媒は、還元方法により任意に選択すればよく、一般的には、メタノール、エタノールおよびプロパンノールなどのアルコ

ル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレンなどの脂肪族炭化水素類などが挙げられる。

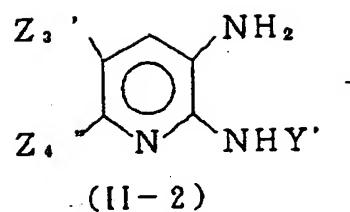
40 反応温度は通常0～100℃、反応時間は通常1～24時間である。

【0035】一般式(I-2)で表わされる化合物は例えば次の反応〔D〕のような方法で製造することができる。

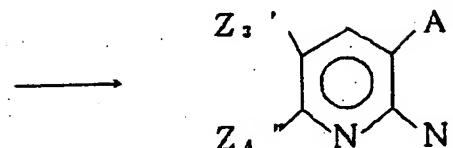
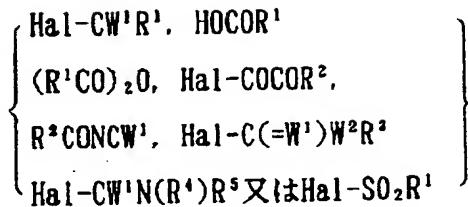
【0036】反応〔D〕

【0037】

〔化24〕

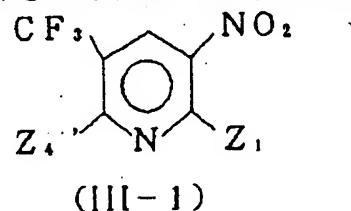


+

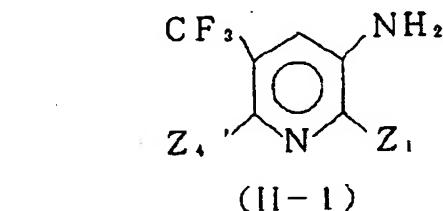
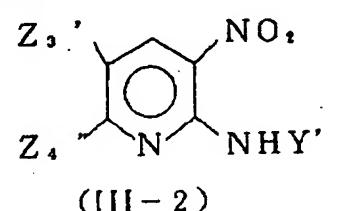


(I-2)

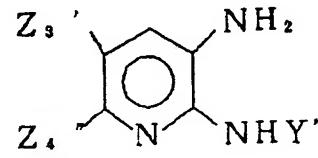
式中、 A^2 、 Y' 、 Z_3' 、 Z_4'' 、 R^1 、 R^2 、
 R^3 、 R^4 、 R^5 、 W^1 、 W^2 及び Hal は前述の通り
 である) 前記反応 (D) の反応は、前記反応 (A) と同
 様に行なうことができる。前記一般式 (II-1) 又は
 (II-2) で表わされる化合物は、例えば次の反応



又は



→ 又は



【0040】(式中、 Y' 、 Z_1 、 Z_3' 、 Z_4' 及
 び
 Z_4'' は前述の通りである) 前記反応 (E) の還元反応
 としては、鉄或は亜鉛と共に塩酸或は酢酸等の酸を用い
 る方法、水硫化ナトリウム、水硫化カリウム、硫化ナト
 リウム、硫化カリウム、ハイドロサルファイトナトリウ
 ムを用いる方法、バラジウム触媒或はニッケル触媒等の
 存在下水素を用いた接触水素添加による方法等が挙げら
 れる。この還元反応に使用する溶媒は、還元方法によ
 り、任意に選択すればよく、一般的には、メタノール、
 エタノール及びプロパンオールなどのアルコール類、水、

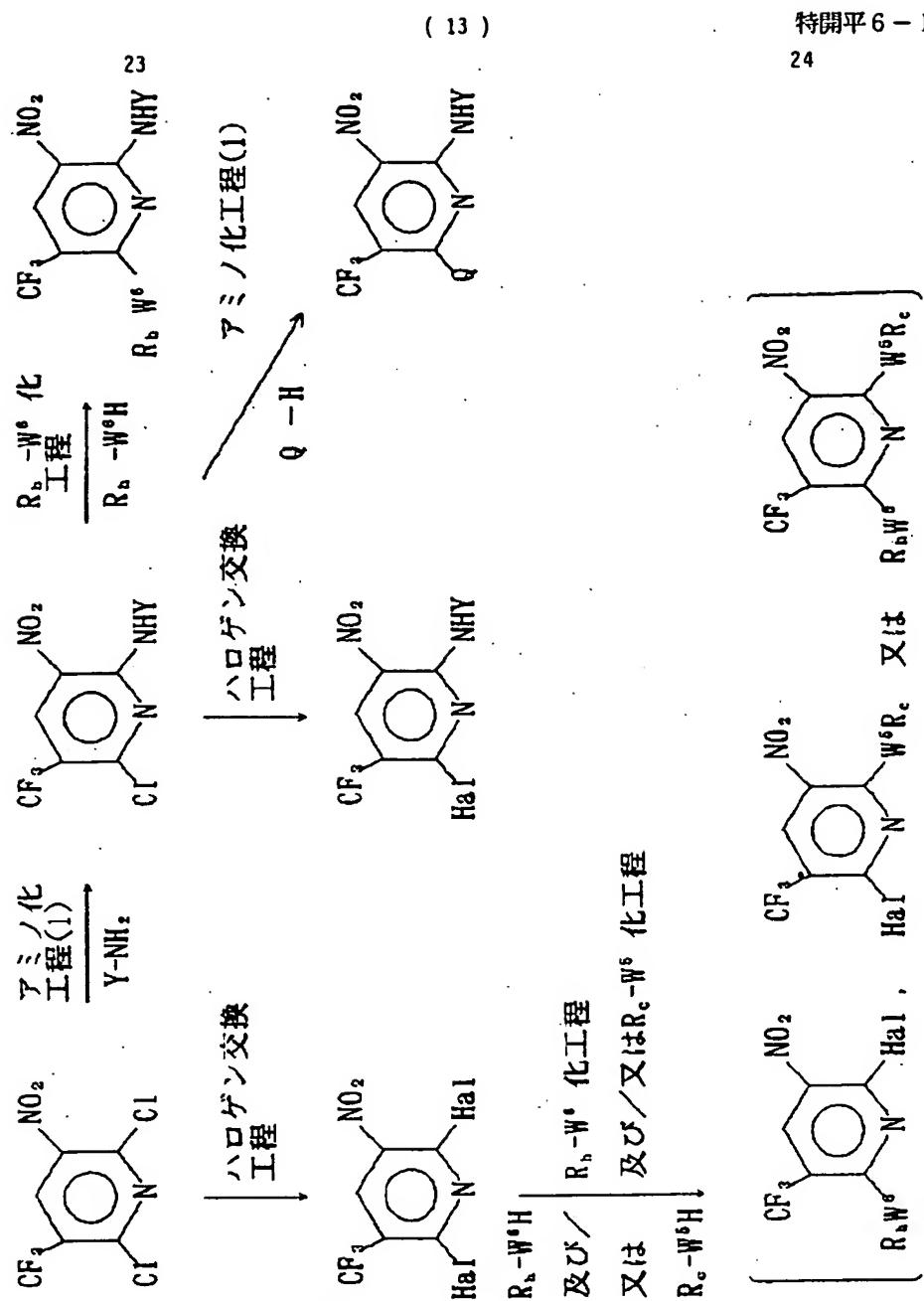
酢酸、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、
 アセトニトリルなどが挙げられる。反応温度は通常0～
 100°C、反応時間は通常1～24時間である。

【0041】一般式 (III-1) 又は (III-2)
 で表わされる化合物は例えば次の反応 (F)～(P) に
 より製造することができる。

【0042】反応 (F)

【0043】

【化26】



(式中、Y、R_c、R_h、H a l、W⁵ 及びW⁶ は前述の通りであり、Qは-NHSO₂、R₁基、-NHR₁基又はピペラジニル基である)

[0044] 反応 (G)

[0045]

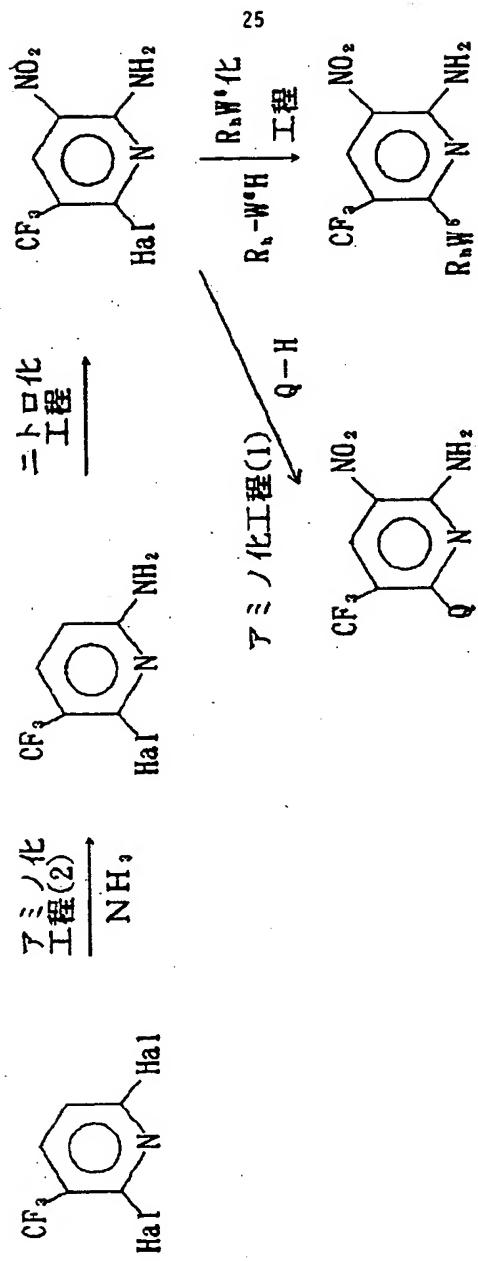
〔化2·7〕

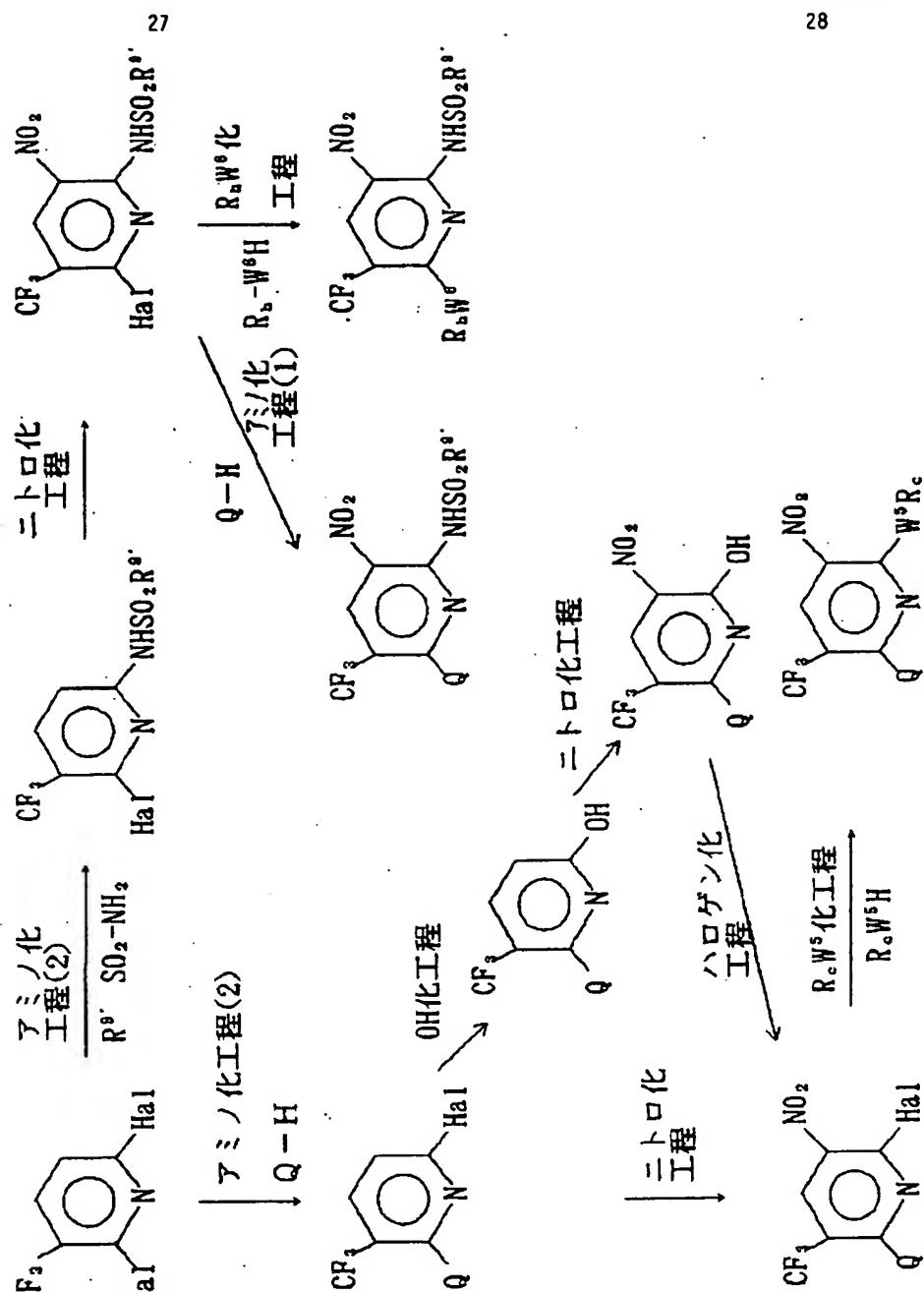
(式中、 R_b 、 W^6 、 Hal 及び Q は前述の通りである)

[0046] 反応 (H)

[0047]

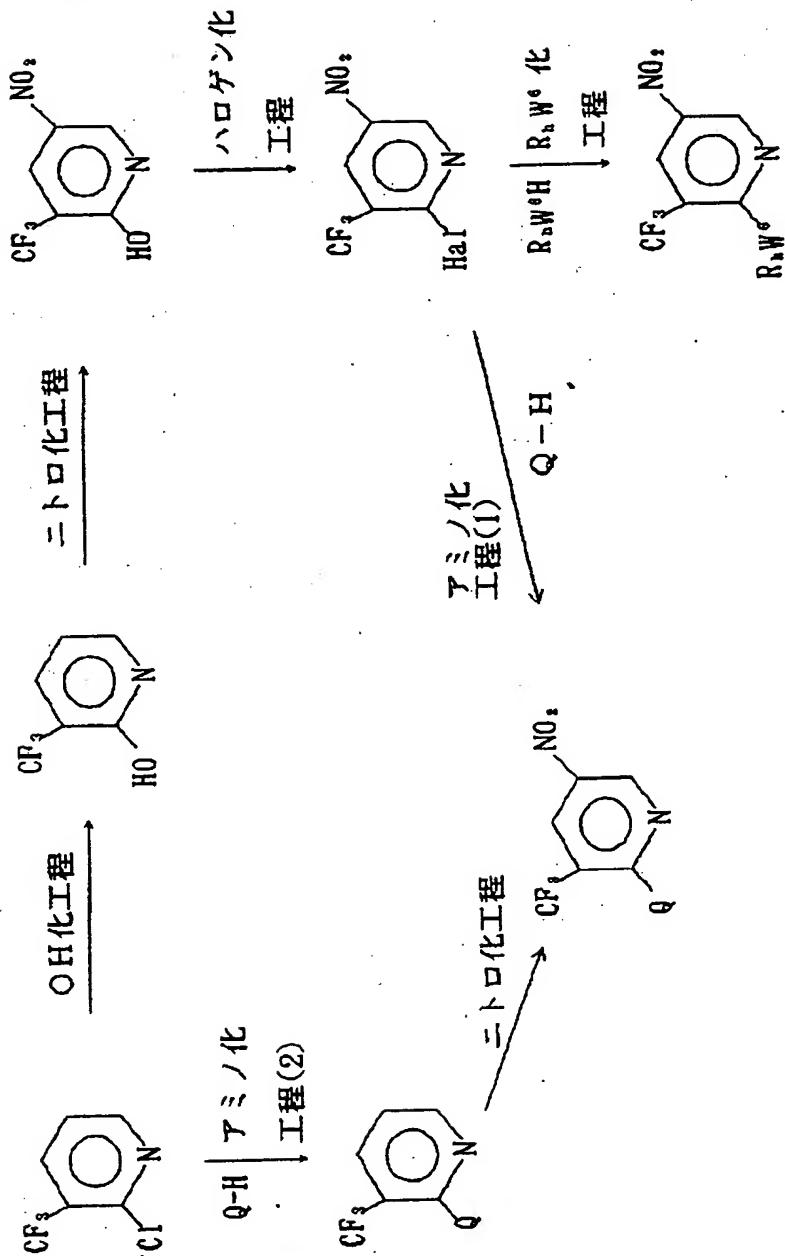
[化28]





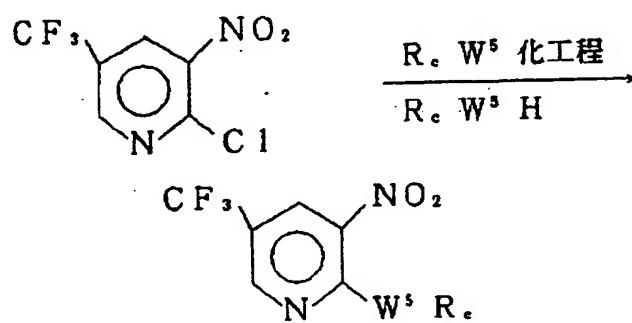
(式中、R_c、R_s、Hal、W⁵、W⁶ 及びQは前述の通りであり、R^{9'}は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又は置換されてもよいシクロアルケニル基 40

である)
 [0048] 反応 (I)
 [0049]
 [化29]



(式中、R₄、Hal、W⁶ 及びQは前述の通りである)

[0050] 反応 (J)

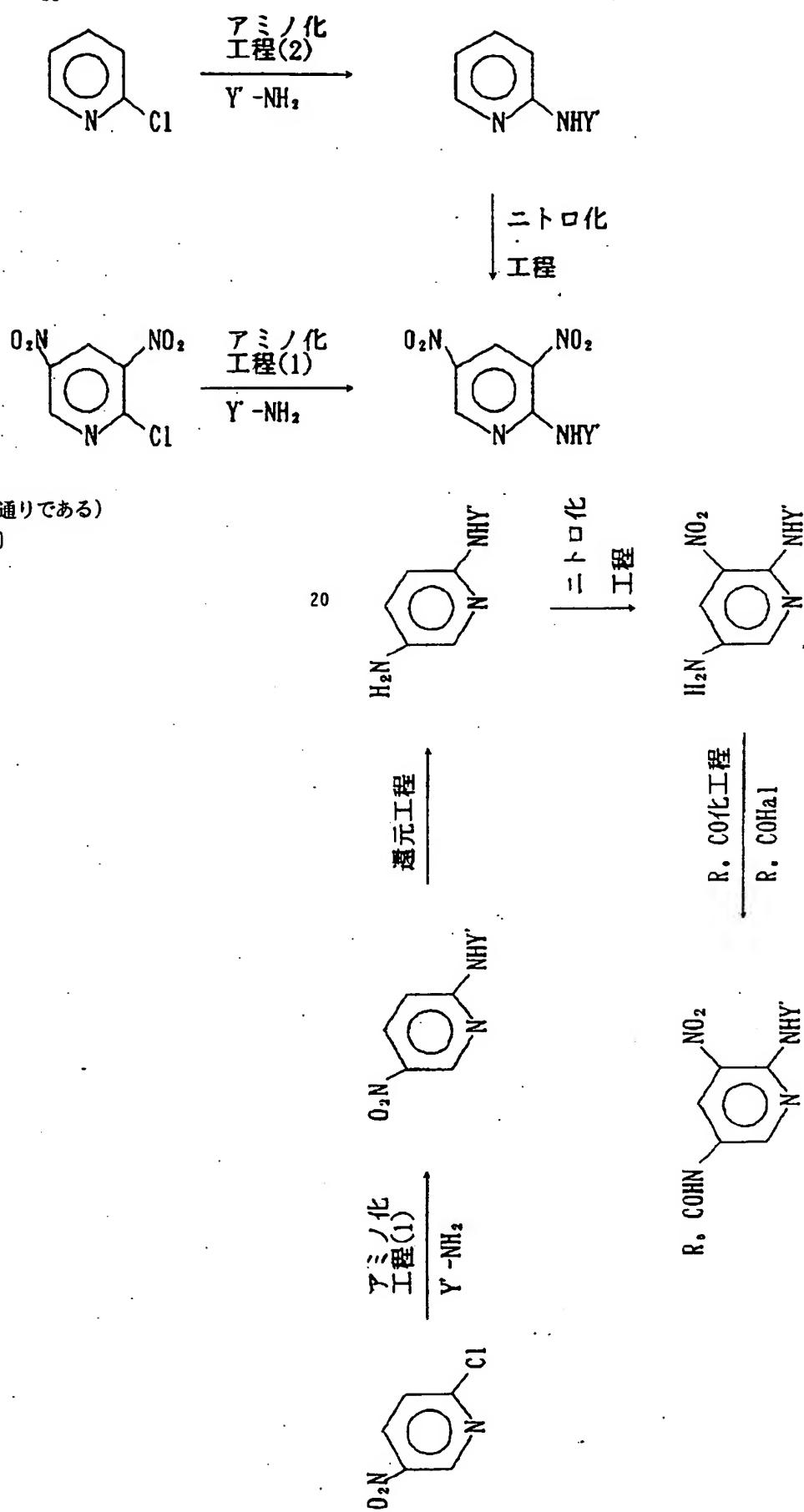


(式中、R₄ 及びW⁶ は前述の通りである)

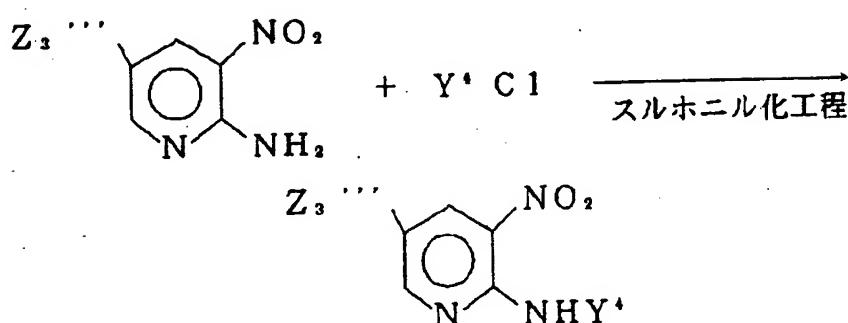
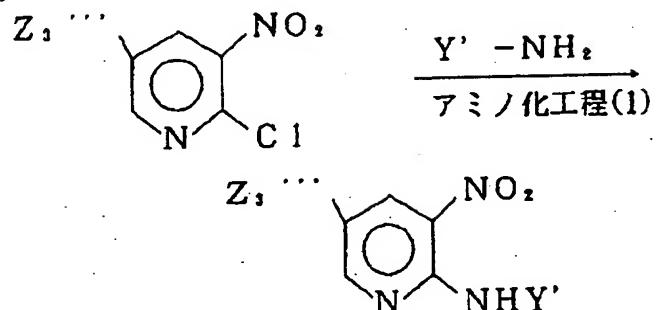
[0052] 反応 (K)

[0053]

50. [化31]

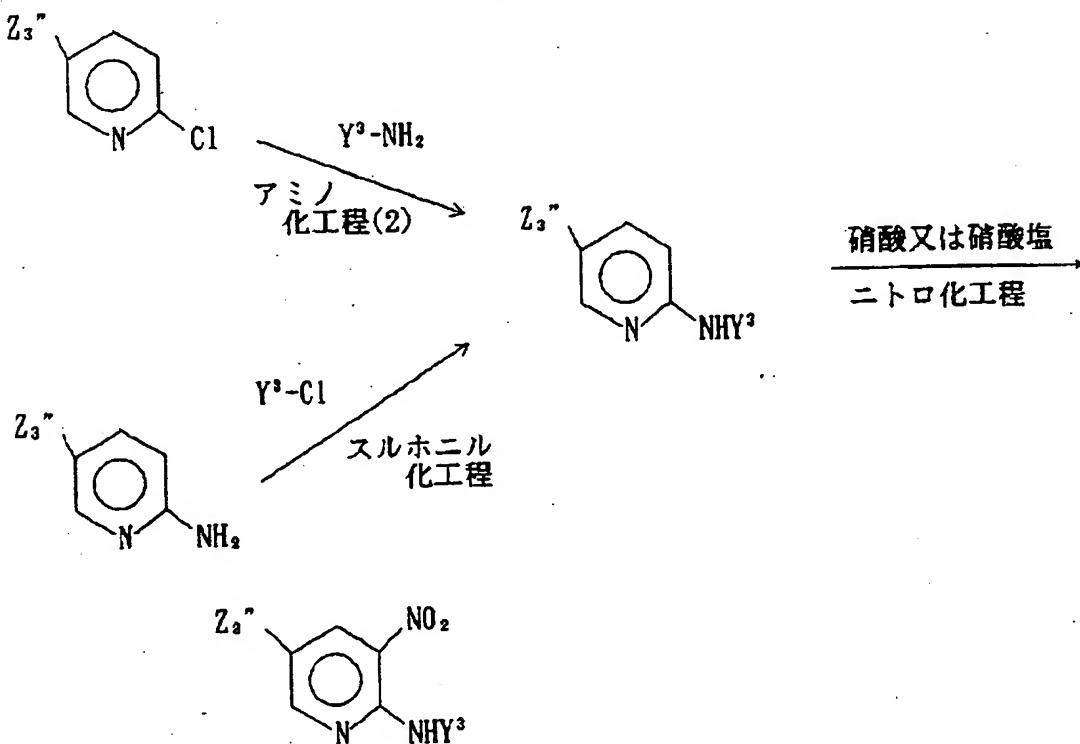


(式中、Y'、R₁及びH₁は前述の通りである)
[0056] 反応 [M]



(式中、Z₃はハロゲン原子、-COR₁基又はアルキル基であり、Y₄は-SO₂R⁹基、-SO₂OR¹⁰基又は-SO₂N(R¹¹)R¹²基であり、Y'、R₁、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は前述の

通りである)
[0058] 反応 [N]
[0059]
[化34]



(式中、Z₃はハロゲン原子、シアノ基、-COR₁基又はアルキル基であり、Y₃は-SO₂R⁹基である) R^9 は置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいシクロアルキル基又はアルキル基である。50

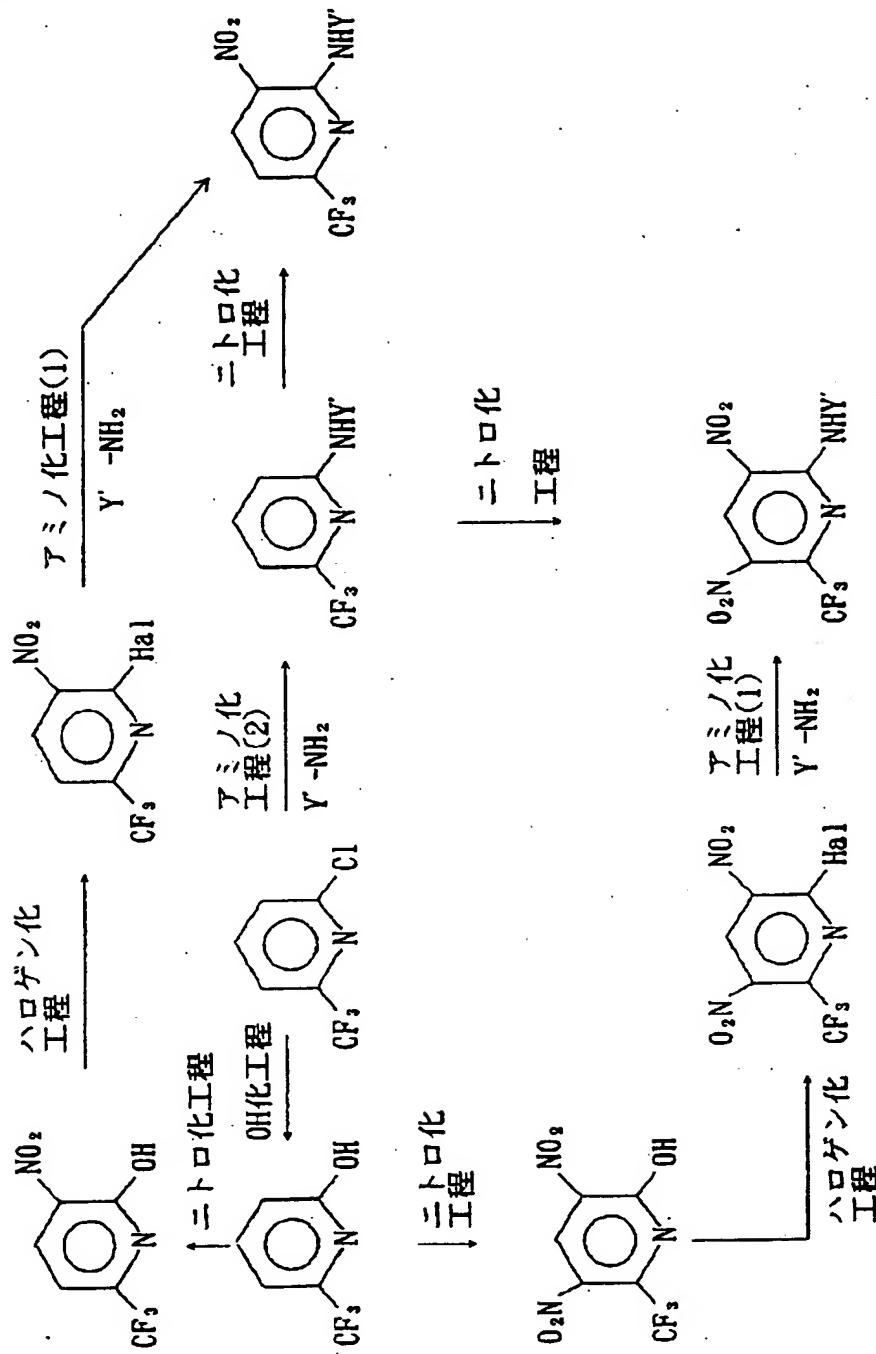
基又は置換されてもよいシクロアルケニル基であり、R

は前述の通りである)

【0060】反応 [O]

【0061】

【化35】

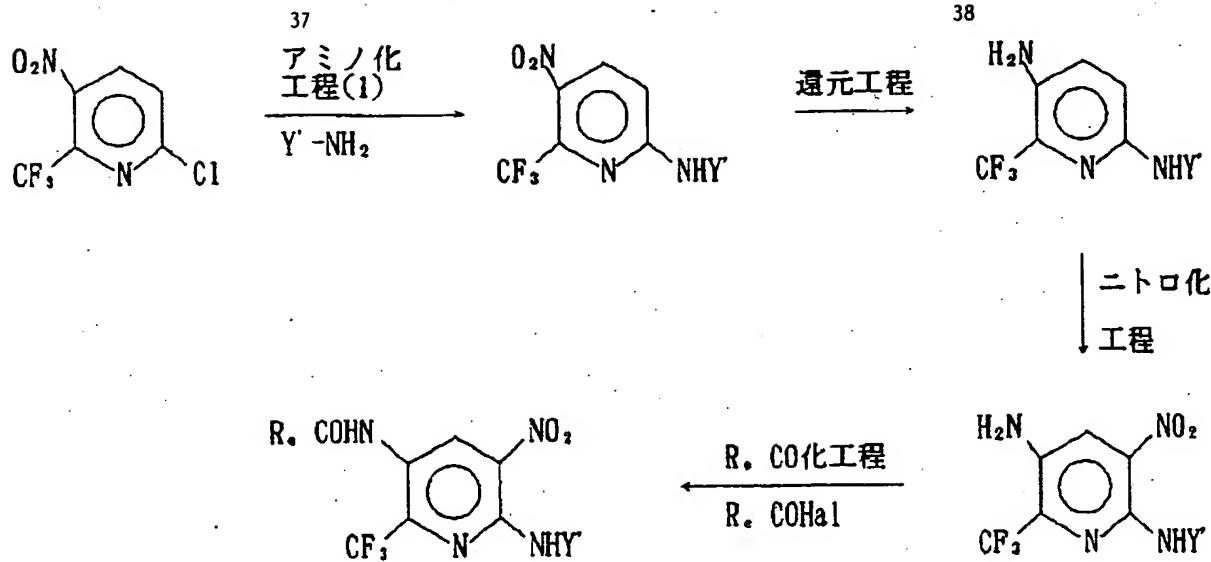


(式中、Y' 及びHalは前述の通りである)

【0062】反応 [P]

【0063】

【化36】



(式中、Y' 及びR. は前述の通りである)

【0064】前記反応〔F〕、〔G〕、〔H〕、〔I〕、〔K〕、〔L〕、〔M〕、〔O〕又は〔P〕のアミノ化工程(1)は、通常溶媒の存在下、必要により塩基を使用することにより、行なわれる。溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタン、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの環状又は非環状脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホランなどの非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。塩基としては前記反応〔A〕及び〔B〕で用いることのできるものと同様のものでよい。反応温度は通常-30～+100°C、反応時間は通常1～24時間である。

【0065】前記反応〔F〕のハロゲン交換工程は、通常、フッ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどのハロゲン化アルカリ、フッ化セシウムが使用される。溶媒としてはアセトン、2-ブタノン、エチレングリコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、スルホラン、アセトニトリル、ジメチルスルホン、アセトアミドなどが挙げられる。反応温度は通常室温～200°C、反応時間は1～12時間である。又ハロゲン化水素を用いてよい。

【0066】前記反応〔F〕、〔G〕、〔H〕、〔I〕又は〔J〕のR₆W⁶化工程及びR₅W⁵化工程は、通常溶媒の存在下、塩基を使用することにより行なわれる。溶媒としてはジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、2-ブタノンなどが挙げられる。塩基としてはナトリウムアミド、炭酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムなどが挙げられる。反応

20

温度は通常0～100°C、反応時間は通常1～10時間である。

【0067】前記反応〔G〕、〔H〕、〔I〕、〔K〕、〔N〕又は〔O〕のアミノ化工程(2)は、通常溶媒の存在下、塩基を使用することにより行なわれる。溶媒としては、ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒が挙げられる。塩基としては、無機塩基、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩などが挙げられる。反応温度は通常、80～150°C、反応時間は通常1～10時間である。

30

【0068】前記反応〔G〕、〔H〕、〔I〕、〔K〕、〔L〕、〔N〕、〔O〕又は〔P〕のニトロ化工程は通常溶媒の存在下、硝酸若しくは硝酸塩と反応させることにより行われる。硝酸塩とは、硝酸ナトリウム、硝酸カリウムなどであり、溶媒としては、硫酸、酢酸、無水酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。反応温度は通常50～120°C、反応時間は通常1～10時間である。

40

【0069】前記反応〔H〕、〔I〕及び〔O〕のハロゲン化工程は、通常過剰のハロゲン化チオニル、ハロゲン化リン等のハロゲン化剤と反応させることにより行われる。反応温度は通常50～120°C、反応時間は通常1～10時間である。

50

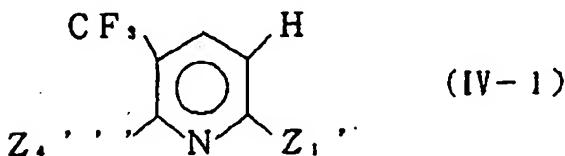
【0070】前記反応〔H〕、〔I〕及び〔O〕のOH化工程は、通常溶媒の存在下、塩基を使用することにより行われる。溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、ターシャリーブタノールなどのアルコール類が用いられ、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物が用いられる。反応温度は通常室温～100°C、反応時間は1～10時間である。

[0071] 前記反応 (L) 及び (P) の R, CO 化工程は、前記反応 (A) の場合と同様に行うことができる。前記反応 (L) 又は (P) の還元工程は、前記反応 (E) と同様に行うことができる。前記反応 (M) 又は (N) のスルホニル化工程は、前記反応 (A) と同様に行うことができる。

[0072] 前記反応 (H) 及び (I) 中、一般式 (I-1) で表わされる次の化合物は新規である。

[0073]

[化37]

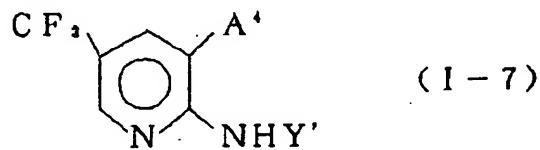


(式中、Z₁ 及び Z₂ は前述の通りであり、但し、Z₁ がハロゲン原子又は-W⁶ R₆ 基であるとき Z₁ は-NHY' 基である) で表わされる化合物。

[0074] 一般式 (I-3) で表わされる化合物は、前記反応 (F) ~ (J) の方法及び (E) の方法によつて製造することができる。一般式 (I-7) で表わされる化合物は、ホスホリバーゼ A₂ 阻害活性を有するジアミノトリフルオロメチルピリジン誘導体の中間体としてヨーロッパ特許公開番号 465913 号明細書に記載の化合物である。

[0075] 一般式 (I-7)

[化38]



(式中、A' 及び Y' は前述の通りである)

[0076] 前記一般式 (I) で表わされ、一般式 (I-1)、(I-2)、(I-3) 又は (I-7) の化合物に含まれない化合物は、公知化合物であるか、或は公知の化合物から、前述した反応 (A) ~ (P) の方法に準じて製造される。

[0077] 以下に本発明化合物の具体的合成例を記載するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

[0078] 合成例 1

N-(6-クロロ-2-エチルスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-シクロヘキサンカルボキサミド (化合物 No. 4) の合成

(1) 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルピリジン 25.0 g とエタンスルホンアミド 18.95 g をジメチルスルホキシド 250 ml に溶解させ、さらに無水炭酸カリウム 39.93 g を加えた。この混合溶液を 120 ~ 130°C に加熱し、7 時間反応させた。反応終了後、反応物を水 1 リットル中へ注ぎ込み、エーテル 5

10

00 ml を加え、分液した。水層を分離後、濃塩酸で酸性にし、析出結晶をろ別し、乾燥を行い、N-(6-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミドと N-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミドの混合物 (生成比 2:1) 25.54 g を得た。この混合物 10.0 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分離、精製し、融点 113 ~ 114°C の N-(6-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド (中間体 No. 1) 5.64 g と融点 167 ~ 169°C の N-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド (中間体 No. 2) 3.05 g を得た。

[0079] (2) 前記工程 (1) で得られた N-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド 4.47 g と酢酸 15 ml の混合物を 80°C に加熱し均一溶液とした。さらに 100 ~ 110°C に加熱し、発煙硝酸 (94%) 2.28 ml を滴下し、同温度で 7 時間反応させた。反応液を 80°C まで放冷後、冰水 100 ml 中へ注ぎ、析出結晶をろ別、水洗、乾燥を行い、融点 198 ~ 199°C の N-(6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド (後記化合物 No. 9-4) 3.78 g を得た。

20

[0080] (3) 前記工程 (2) で得られた N-(6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド 1.0 g と酢酸 15 ml を 60°C に加熱し、均一溶液とした。同温度で還元鉄 0.67 g を少量ずつ添加した。添加後同温度で 1 時間反応させた。反応終了後、反応液に水 5 ml を加え、ろ過した。ろ液を冰水 8 ml 中へ注ぎ込み、その溶液に 30% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH = 5 に調整後、析出結晶をろ別、水洗、乾燥して融点 180 ~ 182°C の N-(3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド (後記化合物 No. 102) 0.81 g を得た。

30

[0081] (4) 前記工程 (3) で得られた N-(3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-エタンスルホンアミド 0.50 g を 7 ml のテトラヒドロフランに溶解させ、室温下、シクロヘキサンカルボニルクロライド 0.28 g を滴下した。滴下後一晩反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、融点 211 ~ 212°C の目的物 0.57 g を得た。

40

[0082] 合成例 2
N-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-トリフルオロメチル-3-ピリジル)-エタンスルホンアミド (化合物 No. 10) の合成
(1) 2-クロロ-5-トリフルオロメチル-3-ニトロピリジン 2.5 g 及び 2,4-ジフルオロフェノール

50

1. 3 g を 20 m l の無水アセトンに溶解させ、室温下、無水炭酸カリウム 1. 4 g を添加した後、3時間加熱還流下に反応させた。放冷後、100 m l の塩化メチレンに抽出させ、2回水洗した後、抽出層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、塩化メチレンを減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィーに付した。混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）を用い、融点 66-68°C の 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン 3. 4 g を得た。

[0083] (2) ハイドロサルファイトナトリウム 20. 9 g を水 200 m l に溶解させ、攪拌下、前記工程(1)で得られた 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジンのテトラヒドロフラン溶液を 10 分間を要して滴下した。3時間室温で攪拌した後、食塩を加えて飽和させ、200 m l のテトラヒドロフランを追加して抽出した。抽出層は再び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧留去し、融点 78~81°C の 3-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-トリフルオロメチルビリジン（後記化合物 No. 146）2. 0 g を得た。

[0084] (3) 前記工程(2)で得られた 3-アミノ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-トリフルオロメチルビリジン 0. 58 g を 5 m l のビリジンに溶解させ、氷冷下、0. 28 g のエタンスルホニルクロライドを滴下した。滴下後、室温で 1 時間攪拌し、さらに 2 時間加熱還流させた後、放冷し、100 m l の希塩酸水中に注ぎ、50 m l の塩化メチレンで抽出した。抽出層を 2 回希塩酸水で洗浄した後、乾燥し、塩化メチレンを減圧留去して得られたオイル 0. 46 g をカラムクロマトグラフィーに付した。混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル=4:1）を展開液に用い、融点 75~77°C の目的物 0. 20 g を得た。

[0085] 合成例3

N-(2-エチルスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-ビリジル)-ベンゼンスルホンアミド（化合物 No. 14）の合成

(1) エタンスルホンアミド 3. 1 g を 50 m l の無水テトラヒドロフランに溶解させ、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム 1. 2 g を添加した。添加終了後、1 時間加熱還流下に反応させた。放冷後、2-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン 5. 0 g を加えた後、7 時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、反応物を水 200 m l 中へ注ぎ、エーテルで水中の不溶解物を抽出除去した後、水層を希塩酸で弱酸性にし、析出結晶を濾別して乾燥し、融点 160~163°C の N-(3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 3. 6 g を得た。

[0086] (2) 前記工程(1)で得られた N-(3-

-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 1. 5 g をメタノール 30 m l に溶解させ、これに 5%-バラジウム/カーボン 0. 2 g を加え、水素加圧下で一晩攪拌しながら還元反応を行つた。反応終了後、5%-バラジウム/カーボンを濾別し、溶媒を減圧留去し、得られた結晶を n-ヘキサンで洗浄、乾燥し、融点 118~120°C の N-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 1. 2 g を得た。

10 [0087] 前記工程(2)で得られた N-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 1. 0 g を 2 m l のビリジンに溶解させ、室温でベンゼンスルホニルクロライド 0. 72 g を滴下した。滴下後、同温度で 2. 5 時間反応させた。反応終了後、反応液を塩化メチレンで希釈し、希塩酸水で洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄、芒硝で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をエーテル洗浄し、融点 158~159°C の目的物 0. 69 g を得た。

[0088] 合成例4

20 N-(5-プロモ-2-エチルスルホニルアミノ-3-ビリジル)-シクロヘキサンカルボキサミド（化合物 No. 76）の合成

(1) 5-プロモ-2-アミノビリジン 25. 9 g を 100 m l のビリジンに溶解させ、氷冷下でエタンスルホニルクロライド 23. 1 g を滴下した。滴下後、室温で一夜反応させた。反応終了後、反応物を水中へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、芒硝で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製し、融点 154~155°C の N-(5-プロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 31. 0 g を得た。

[0089] (2) 前記工程(1)で得られた N-(5-

プロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 13. 25 g と 70 m l 酢酸の混合物を 85°C に加熱し、均一溶液とした。同温度で発煙硝酸 9. 45 g を 10 分間で滴下した。滴下後、同温度で 2 時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応物を氷水中へ注いだ。

析出結晶をろ別、水洗、乾燥した。得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン）で精製し、融点 131~132°C の N-(5-プロモ-3-ニトロ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 7. 58 g を得た。

[0090] (3) 前記工程(2)で得られた N-(5-プロモ-3-ニトロ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド 7. 58 g と 75 m l 酢酸を 60°C に加熱し均一溶液とした。同温度で還元鉄 1. 37 g を 15 分間隔で 4 回投入した。投入後、同温度で 1 時間 15 分反応させた。反応終了後、反応液に 30 m l の水を加えろ過した。ろ過残渣を 20 m l の水で洗浄し、洗浄液とろ液を

50

合わせて150mlの水水中に注いだ。溶液中に30%水酸化ナトリウム水溶液100mlを滴下し、析出結晶をろ別、水洗、乾燥して融点167~168℃のN-(3-アミノ-5-プロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド6.14gを得た。

【0091】(4)前記工程(3)で得られたN-(3-アミノ-5-プロモ-2-ビリジル)-エタンスルホンアミド0.98gを20mlのテトラヒドロフランに溶解させ、室温でシクロヘキサンカルボニルクロライド0.56gを滴下した。滴下後、同温度で4時間反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー(溶離液:塩化メチレン/酢酸エチル=95/5)で精製し、融点140~141℃の目的物1.33gを得た。

【0092】合成例5

N-(6-クロロ-2-メチルスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-3-ビリジル)シクロヘキサンカルボキサミド(化合物No.3)の合成

(1) 2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルビリジン50.0gとメタンスルホンアミド33.03gをジメチルスルホキシド500mlに溶解させ、さらに無水炭酸カリウム79.86gを加えた。この混合溶液を120~130℃に加熱し、7時間反応させた。反応終了後、反応物を水1.5リットル中へ注ぎ込み、エーテル500mlを加え、分液した。水層を分離後、濃塩酸で酸性にし、析出結晶をろ別し、乾燥を行い、N-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミドとN-(6-クロロ-3-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミドの混合物53.89gを得た。この混合物にジクロロメタン270mlを加え、不溶結晶をろ取し、融点145℃のN-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド(中間体No.5)24.85gを得た。

【0093】(2)前記工程(1)で得られたN-(6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド15.0gと酢酸75mlの混合溶液を100~110℃に加熱後、同温度にて、発煙硝酸(94%)8.1mlを滴下し、同温度にて3時間反応させ、さらに発煙硝酸(94%)3mlを追加後、7時間反応させた。反応液を室温まで放冷後、析出結晶をろ別し、乾燥を行い、融点188℃のN-(6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド(後記化合物No.92)4.01gを得た。

【0094】(3)前記工程(2)で得られたN-(6-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド4.0gと酢酸40mlを60℃に加熱し、均一溶液とした。同温度で還元鉄2.8gを少量ずつ添加した。添加終了後同温度で1時

間反応させた。反応終了後、反応液に水20mlを加え、濾過した。ろ液を水水32ml中へ注ぎ込み、その溶液に30%水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH=5に調整後、析出結晶をろ別、水洗、乾燥して融点245(分解)℃のN-(3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド(後記化合物No.97)2.9gを得た。

【0095】(4)前記工程(2)で得られたN-(3-アミノ-6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ビリジル)メタンスルホンアミド2.0gを40mlのテトラヒドロフランに溶解させ、室温下、シクロヘキサンカルボニルクロライド1.12gを滴下した。滴下後8時間反応させた。反応終了後、水水400ml中に反応溶液を注ぎ込み、析出結晶をろ取、乾燥後エーテルで洗浄し、融点211℃の目的物2.48gを得た。

【0096】合成例6

N-(2-(4-フルオロフェニルチオ)-5-トリフルオロメチル-3-ビリジル)ベンゼンスルホンアミド(化合物No.42)の合成

(1) 2-クロロ-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.0gと4-フルオロチオエノール3.11gを50mlのアセトンに溶解させ、室温下、無水炭酸カリウム3.35gを添加した後、5時間加熱還流下に反応させた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、100mlのエーテルで抽出し、水洗後、抽出層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:ジクロロメタン=9:1の留分より、融点66~69℃の2-(4-フルオロフェニルチオ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.63gを得た。

【0097】(2)前記工程(2)で得られた2-(4-フルオロフェニルチオ)-3-ニトロ-5-トリフルオロメチルビリジン5.0gと酢酸50mlを60℃に加熱し、同温度で還元鉄3.51gを少量ずつ添加した。添加終了後同温度で1時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル150mlを加えた後、吸引ろ過し、ろ液に水を加え、分液した。有機層を分離し、水洗、乾燥した。溶媒を減圧留去後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン:酢酸エチル=4:1の留分より、融点93~95℃の3-アミノ-2-(4-フルオロフェニルチオ)-5-トリフルオロメチルビリジン3.91gを得た。

【0098】(3)前記工程(2)で得られた3-アミノ-2-(4-フルオロフェニルチオ)-5-トリフルオロメチルビリジン0.7gを5mlのピリジンに溶解させ、氷冷下、ベンゼンスルホニルクロライド0.94gを滴下した。滴下後一晩反応させた。反応終了後、ジクロロメタン100mlと希塩酸50mlを加え、分液し、抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、残さをエタノール100mlに溶解し、粉碎した水酸化カリウム

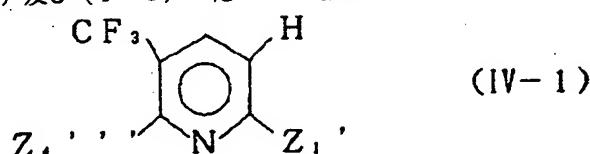
ム0.55gを加え、室温下、2時間反応させた。反応終了後、エタノールを留去し、残査に水50mlを加え、希塩酸にて酸性にし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=4:1の留分より、融点78~82℃の目的物0.97gを得た。

[0099] 前記一般式(I-1)及び(I-3)の化

合物を製造する際に経由する一般式(IV-1)の化合物の代表例を第1表に、一般式(I-2)の化合物を製造する際に経由する一般式(IV-2)の化合物の代表例を第2表に、また、一般式(I)に含まれるその他の化合物を製造する際に経由する化合物の代表例を第3表にそれぞれ記載する。

[0100]

[表1]

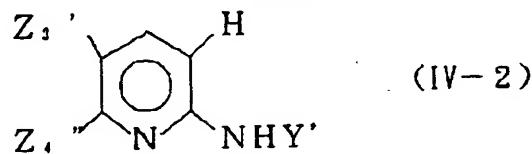


第1表

| 中間体 No. | Z ₁ ' ' ' | Z ₄ ' ' ' | 融点 (°C) |
|---------|--|--|---------|
| 1 | C1 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 113~114 |
| 2 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C1 | 167~169 |
| 3 | H | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 79~82 |
| 4 | C1 | -NHSO ₂ CH ₃ | 149 |
| 5 | -NHSO ₂ CH ₃ | C1 | 145 |

[0101]

[表2]

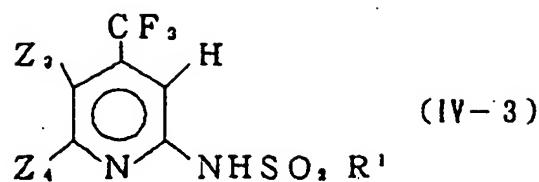


第2表

| 中間体 No. | Y' | Z ₃ ' ' ' | Z ₄ " " | 融点 (°C) |
|---------|--|----------------------|--------------------|-----------|
| 6 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | Br | H | 154~155 |
| 7 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | C1 | H | - |
| 8 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | I | H | 176~178 |
| 9 | -SO ₂ CH ₃ | H | CF ₃ | 122~123 |
| 10 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | NO ₂ | H | - |
| 11 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | NH ₂ | H | - |
| 12 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 104~104.5 |
| 13 | -SO ₂ CH ₃ | Br | H | 193~196 |

[0102]

[表3]



第3表

| 中間体 No. | R ¹ | Z ₃ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|-----------------------------------|-----------------|---|---------|
| 14 | C ₂ H ₅ | H | H | 140~141 |
| 15 | C ₂ H ₅ | CF ₃ | H | 174~176 |
| 16 | C ₂ H ₅ | CN | NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 201~202 |
| 17 | C ₂ H ₅ | NO ₂ | H | 207~208 |
| 18 | CH ₃ | CF ₃ | H | 164~165 |
| 19 | Ph | CF ₃ | H | 163~166 |
| 20 | C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 91~93 |
| 21 | Ph(2-NO ₂) | H | CF ₃ | 165~168 |
| 22 | CF ₃ | CF ₃ | H | 173~175 |
| 23 | iso-C ₃ H ₇ | CF ₃ | H | 167~169 |
| 24 | Ph(2-NH ₂) | CF ₃ | H | 140~146 |
| 25 | CF ₃ | H | Br | 71~72 |
| 26 | 2-ナフチル | CF ₃ | H | 194~195 |
| 27 | n-C ₃ H ₇ | CF ₃ | H | 145~147 |

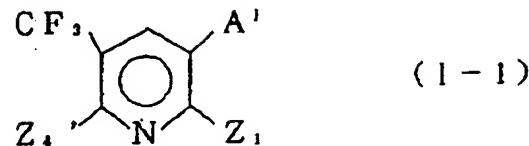
【0103】一般式(I)に含まれる式(I-1)の化合物の具体例を第4表に、式(I-2)の化合物の具体例を第5表に、式(I-3)の化合物の具体例を第6表に、式(I-7)の化合物の具体例を第7表に、また一般式(I)の化合物であって、式(I-1)、(I-2)、(I-3)及び(I-7)に含まれない化合物の

具体例を第8表に、それぞれ記載する。

【0104】なお、表中のPhはフェニル基を表わし、Phに続く()は置換基及びその置換位置を表す。

【0105】

〔表4〕



第4表

| 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|--|--|------------------------------------|-----------|
| 1 | -NHCO-シクロヘキシル | -OCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | 223 ~ 225 |
| 2 | -NHCOCP ₂ CF ₃ | C 1 | -NHSO ₂ CH ₃ | 228 ~ 230 |
| 3 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 211 |
| 4 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | 211 ~ 212 |
| 5 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | O C H ₃ | 206 ~ 207 |
| 6 | -NHCOPh(4-F) | -OCH ₃ | H | 180 ~ 182 |
| 7 | -NHSO ₂ CH ₃ | -NHCOCP ₂ CF ₃ | H | 170 ~ 175 |
| 8 | -NHSO ₂ CH ₃ | -NH ₂ | H | 240 ~ 255 |
| 9 | -NHSO ₂ CH ₃ | -O-シクロヘキシル | H | (油状物) |
| 10 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 75 ~ 77 |
| 11 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh | H | 72 ~ 76 |
| 12 | -NHSO ₂ CH ₃ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 88 ~ 90 |
| 13 | -NHSO ₂ Ph(2-NO ₂) | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 126 ~ 127 |
| 14 | -NHSO ₂ Ph | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 158 ~ 159 |
| 15 | -NHSO ₂ Ph(4-Me) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 140 ~ 141 |
| 16 | -NHSO ₂ Ph(4-Cl) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 158 ~ 160 |
| 17 | -NHCOOCH ₃ | H | H | 132 ~ 134 |
| 18 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | 105 ~ 106 |

[0106]

[表5]

第4表(続き)

| 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|--|--|-------------------|-----------|
| 19 | -NHCOOCH ₂ CH=CH ₂ | H | H | 92 ~ 93 |
| 20 | -NHCOOCH ₂ Ph | H | H | 122 ~ 125 |
| 21 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | F | — |
| 22 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OH | — |
| 23 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | NHCH ₃ | — |
| 24 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 1-ビペラジニル | — |
| 25 | -NHSO ₂ -シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | — |
| 26 | -NHCH ₂ -シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C1 | — |
| 27 | -N(CH ₂)CO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 258(分解) |
| 28 | -N(C ₂ H ₅)CO- シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 205 ~ 207 |
| 29 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 148 ~ 149 |
| 30 | -NHSO ₂ Ph(4-NO ₂) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 189 ~ 191 |
| 31 | -NHSO ₂ Ph(4-F) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 146 ~ 147 |
| 32 | -NHSO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 121 ~ 122 |
| 33 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OCH ₃ | 179 ~ 181 |
| 34 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | C1 | 238 ~ 239 |
| 35 | -NHCH ₂ Ph | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 109 ~ 110 |
| 36 | -NHCH ₂ -シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 110 |

[0107]

[表6]

第4表 (続き)

| 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|--|--|--|-----------|
| 3 7 | -NHCO-シクロヘキシル | F | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 167 ~ 168 |
| 3 8 | -NHCO-シクロヘキシル | -NPh(3-OH) | H | 195 ~ 196 |
| 3 9 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NPh(3-OH) | H | 177 ~ 178 |
| 4 0 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 255 ~ 256 |
| 4 1 | -NHCO-2-チエニル | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 259 ~ 260 |
| 4 2 | -NHSO ₂ Ph | -SPh(4-F) | H | 78 ~ 82 |
| 4 3 | -NHSO ₂ CH ₃ | -NPh(3-CF ₃) | H | 210 ~ 212 |
| 4 4 | -NHSO ₂ -2-ナフチル | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 44 ~ 49 |
| 4 5 | -NHSO ₂ CH ₃ | -SPh(3-CF ₃) | H | 101 ~ 105 |
| 4 6 | -NHCO-シクロヘキシル | -NPh(4-OH) | H | — |
| 4 7 | -NHCO-シクロヘキシル | -SCH ₂ COOH | H | 166 ~ 169 |
| 4 8 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -SCH ₂ COOH | H | 155 ~ 158 |
| 4 9 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NPh(3-CF ₃) | H | 158 ~ 160 |
| 5 0 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -SPh(3-CF ₃) | H | 83 ~ 85 |
| 5 1 | -NHCO-シクロペンチル | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 193 ~ 195 |
| 5 2 | -NHCOCH=CHCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 216 ~ 218 |
| 5 3 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 202 ~ 203 |
| 5 4 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | SCH ₃ | — |

[0108]

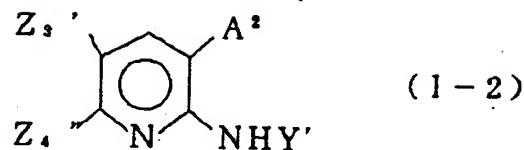
[表7]

第4表(続き)

| 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|--|------------------------------------|---------------------------------|-----------|
| 5 5 | -NHCO-シクロヘキシル | -OCH ₂ COOH | H | 179 ~ 180 |
| 5 6 | -NHCH ₂ Ph(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | H | 120 ~ 123 |
| 5 7 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₆ | 213 ~ 214 |
| 5 8 | -NHSO ₂ CH ₃ | -SPh(4-F) | H | 131 ~ 132 |
| 5 9 | -NHSO ₂ CH ₃ | -SPh(2, 4-F ₂) | H | 120 ~ 122 |
| 6 0 | -NHSO ₂ Ph(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | H | 190 ~ 195 |
| 6 1 | -NHSO ₂ Ph(4-F) | -NPh(3-CF ₃) | H | — |
| 6 2 | -NHSO ₂ Ph | -NPh(3-CF ₃) | H | 218 ~ 220 |
| 6 3 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -NPh(3-CF ₃) | H | 214 ~ 216 |
| 6 4 | -NHSO ₂ Ph | -SPh(3-CF ₃) | H | 85 ~ 87 |
| 6 5 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -SPh(3-CF ₃) | H | 106 ~ 108 |
| 6 6 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | -OC ₂ H ₅ | 224 ~ 225 |
| 6 7 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | -OC ₂ H ₅ | 194 ~ 195 |
| 6 8 | -NHSO ₂ Ph | -SPh(2, 4-F ₂) | H | 93 ~ 96 |
| 6 9 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -SPh(2, 4-F ₂) | H | 油状物 |
| 7 0 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₆ | 223 ~ 226 |
| 7 1 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh(3-CF ₃) | H | 油状物 |
| 7 2 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -S-シクロヘキシル | H | 59 ~ 60 |
| 7 3 | -NHSO ₂ CH ₃ | -S-シクロヘキシル | H | 68 ~ 69 |
| 7 4 | -NHSO ₂ CF ₃ | -NPh(3-CF ₃) | H | 204 ~ 207 |

[0109]

[表8]

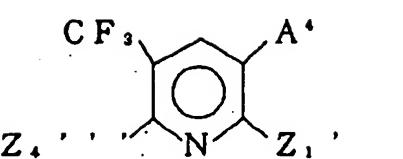


第5表

| 化合物 No. | A ² | Y' | Z ₃ | Z ₄ | 融 点 (°C) |
|------------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|-----------------|----------------|
| 7 5 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | H | 60 ~ 63 |
| 7 6 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | B r | H | 140 ~ 141 |
| 7 7 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | I | H | 154 ~ 155 |
| 7 8 | -NHCO-CF ₂ CF ₃ | SO ₂ CH ₃ | NHCOCF ₂ CF ₃ | CF ₃ | 220 ~ 223 |
| 7 9 | -NHCOPh(4-F) | SO ₂ CH ₃ | NHCOPh(4-F) | CF ₃ | 249 ~ 251 |
| 8 0 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ CH ₃ | H | CF ₃ | 164 ~ 166 |
| 8 1 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | NO ₂ | H | — |
| 8 2 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | NH ₂ | H | — |
| 8 3 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | CN | H | — |
| 8 4 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | COCH ₃ | H | — |
| 8 5 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | CH ₂ | H | — |
| 8 6 | -NHCOPh(3-CF ₃) | SO ₂ CH ₃ | B r | H | 199 ~ 202 |
| 8 7 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 168 ~ 170 |
| 8 8 | -NHCOPh(3-CF ₃) | SO ₂ C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 148 ~ 149 |
| 8 9 | -NHCOPh(3-CF ₃) | SO ₂ CH ₃ | H | CF ₃ | 229 ~ 230 |

[0110]

【表9】



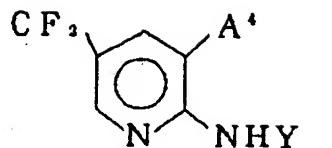
(I - 3)

第6表

| 化合物 No. | A ⁺ | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|-----------------|--|--|----------|
| 9 0 | NO ₂ | H | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 136~137 |
| 9 1 | NO ₂ | Cl | -NHSO ₂ CH ₃ | 179 |
| 9 2 | NO ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | Cl | 188 |
| 9 3 | NO ₂ | " | OCH ₃ | 175~176 |
| 9 4 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | Cl | 198~199 |
| 9 5 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | F | - |
| 9 6 | NO ₂ | -OCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | - |
| 9 7 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | Cl | 245 (分解) |
| 9 8 | NH ₂ | H | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 134~135 |
| 9 9 | NH ₂ | Cl | -NHSO ₂ CH ₃ | 165~167 |
| 1 0 0 | NH ₂ | -OCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | 168~170 |
| 1 0 1 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | F | - |
| 1 0 2 | NH ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | Cl | 180~182 |
| 1 0 3 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OCH ₃ | 152~153 |
| 1 0 4 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | OCH ₃ | 188~191 |
| 1 0 5 | NH ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OCH ₃ | 201~203 |
| 1 0 6 | NO ₂ | F | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 146~148 |
| 1 0 7 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 185~187 |
| 1 0 8 | NH ₂ | F | -NHSO ₂ CH ₃ | - |
| 1 0 9 | NO ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₅ | 149~151 |
| 1 1 0 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₅ | 158~160 |

[0111]

[表10]



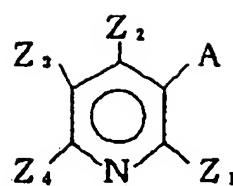
(I-7)

第7表

| 化合物 No. | A ⁴ | Y |
|---------|-----------------|---|
| 111 | H | SO ₂ C ₂ H ₅ |
| 112 | NO ₂ | SO ₂ ナフチル |
| 113 | NO ₂ | SO ₂ CH ₂ Ph |
| 114 | NO ₂ | 3,5-ジメチル-4-イソキサゾリルスルホニル |
| 115 | NO ₂ | SO ₂ Ph |
| 116 | NO ₂ | SO ₂ Ph(4-OMe) |
| 117 | NO ₂ | SO ₂ CF ₃ |
| 118 | NO ₂ | SO ₂ CH ₃ |
| 119 | NH ₂ | SO ₂ Ph(4-OMe) |
| 120 | NH ₂ | SO ₂ CF ₃ |
| 121 | NH ₂ | SO ₂ CH ₃ |
| 122 | NH ₂ | 4-エトキシカルボニル-1-メチル-5-ピラゾリルスルホニル |
| 123 | NH ₂ | 5-β-トリフルオロエトキシ-3-メチル-4-イソチアゾリルスルホニル |

[0112]

[表11]



(I)

第8表

| 化合物 No. | A | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|---|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---|---------|
| 124 | -NH ₂ | NHSO ₂ CH ₃ | H | NH ₂ | CF ₃ | 138~144 |
| 125 | -NO ₂ | Cl | H | NO ₂ | CF ₃ | 79~80 |
| 126 | -NO ₂ | H | CF ₃ | H | NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 207~208 |
| 127 | -NHCOOCH ₃ | H | H | H | H | 109~111 |
| 128 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | H | 88~89 |
| 129 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | H | 54~55 |
| 130 | -NHCOO(CH ₂) ₃ CH ₃ | H | H | H | H | 54~55 |
| 131 | -NHCOOCH ₂ CH ₂ Cl | H | H | H | H | 94~96 |
| 132 | -NHCOOCH ₂ CCl ₃ | H | H | H | H | 121~123 |
| 133 | 2-オキソ-1-ビロリジニル | H | H | H | H | 80~81 |
| 134 | -NHCOOCH(CH ₃) ₂ | H | H | H | H | 139~145 |

[0113]

[表12]

第8表(続き)

| 化合物 No. | A | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|---|---|----------------|-----------------|--------------------------------|---------|
| 135 | -NHCOOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | H | H | H | H | 100~101 |
| 136 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | OCH ₃ | 74~75 |
| 137 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | OCH ₃ | 73~74 |
| 138 | -NHCOO(CH ₂) ₃ CH ₃ | H | H | H | OCH ₃ | 62~63 |
| 139 | -NHCOOCH ₂ CH ₂ Cl | H | H | H | OCH ₃ | 97~100 |
| 140 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | OC ₂ H ₅ | 80~82 |
| 141 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | C 1 | 115~116 |
| 142 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | C 1 | 116~117 |
| 143 | NO ₂ | C 1 | H | CF ₃ | C 1 | 61~63 |
| 144 | NO ₂ | -OH | H | CF ₃ | C 1 | 122~123 |
| 145 | NO ₂ | C 1 | H | CF ₃ | -OCH ₃ | (油状物) |
| 146 | NH ₂ | OPh(2,4-F ₂) | H | CF ₃ | H | 78~81 |
| 147 | NO ₂ | OCH ₂ COOC ₂ H ₅ | H | CF ₃ | H | (油状物) |

[0114]

[表13]

第8表(続き)

| 化合物 No. | A | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|--|---------------------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|
| 148 | -NH ₂ | -OPh(2,4-F ₂) | H | H | CF ₃ | 74~75 |
| 149 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh(2,4-F ₂) | H | H | CF ₃ | 89~90 |
| 150 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NCO-シクロヘキシル | H | H | CF ₃ | 151~154 |
| 151 | -NHSO ₂ CH ₃ | -OPh(2,4-F ₂) | H | H | CF ₃ | 104~105 |
| 152 | -NH ₂ | -S-シクロヘキシル | H | CF ₃ | H | 67~67.5 |
| 153 | -NO ₂ | -S-シクロヘキシル | H | CF ₃ | H | 油状物 |
| 154 | -NH ₂ | SPh(3-CF ₃) | H | H | CF ₃ | 油状物 |
| 155 | -NH ₂ | OPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 油状物 |
| 156 | -NO ₂ | SPh(2,4-F ₂) | H | CF ₃ | H | 99~101 |
| 157 | -NH ₂ | SPh(2,4-F ₂) | H | CF ₃ | H | 64~67 |
| 158 | -NO ₂ | OPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 50~52 |
| 159 | -NO ₂ | SPh(4-F) | H | CF ₃ | H | 66~69 |
| 160 | -NH ₂ | SPh(4-F) | H | CF ₃ | H | 93~95 |
| 161 | -NO ₂ | NHPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 80~82 |
| 162 | -NO ₂ | SPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 47~48 |
| 163 | -NH ₂ | NHPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 100~104 |
| 164 | -NH ₂ | SPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 44~46 |

【0115】前記一般式(I)で表わされる本発明化合物は、ホスホリバーゼA₂阻害剤、抗炎症剤及び抗腎炎剤の有効成分として有用である。ホスホリバーゼA₂は体内の様々な組織或は細胞から検出される。血小板や炎症細胞中でホスホリバーゼA₂は、刺激により分泌或は活性化され、血小板活性化因子(PAF)やアラキドン酸の代謝産物の産生に寄与すると言われている。アラキドン酸の代謝産物は種々の病態、例えば、リューマチ様関節炎、変形性関節炎、腱炎、滑液包炎、乾癬及び関連する皮膚炎症のような炎症症状；アレルギー鼻炎、アレルギー気管支喘息のような鼻・気管支気道障害症状；アレルギー結膜炎のような即時過敏性反応などに密接に関連していることが明らかになっている。一方、脾臓から分泌されるホスホリバーゼA₂は腸内で活性化されて消化作用を発揮するが、一旦臍内で活性化されると腎炎を発症する要因の一つと考えられている。本発明化合物は、ホスホリバーゼA₂を阻害することにより、前述のような炎症症状、鼻・気管支気道障害症状、即時過敏性反応、腎炎などのホスホリバーゼA₂に関連する病態の

治療に有効であり、抗炎症剤、気管支喘息治療剤、抗アレルギー剤、抗腎炎剤、抗腎炎剤、抗多臓器障害剤などとして使用可能である。腎炎に対する効果に関しては、本発明化合物は、蛋白分解酵素阻害剤、例えばメシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタットのような他の薬剤と併用することでより有効となることが期待できる。

【0116】本発明化合物は特に抗炎症剤及び/又は抗腎炎剤として使用されるのが望ましい。

【0117】試験例1

(ホスホリバーゼA₂阻害作用、A法)

【0118】(1) 基質の調製

卵製レシチン(和光純薬製)10mgに、グリセリン1ml、50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)(トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(ナカライトスク(株)製)を塩酸でpH7.5に調整)2ml、150mM塩化カルシウム溶液(塩化カルシウムを50mMトリス-塩酸緩衝液に溶解したもの)0.5ml及び500.05%トリトン-X100(ナカライトスク(株)

製) 溶液 (トリトン-X 100を50 mMトリス-塩酸緩衝液に溶解したもの) 0.5 mlを加え、メノウ乳鉢にて分散させるか、超音波細胞破碎機 (ヒート・システムスーウルトラソニック・インク製モデルW-225) にて5分間 (30 W) 分散させたものを基質とした。

【0119】(2) 酵素

ブタ脛膜ホスホリバーゼA₂ (ベーリンガー・マンハイム・山之内製 (161454・122416)) を用いた。

【0120】(3) ホスホリバーゼA₂ 活性の測定

96穴カルチャープレート (平底・住友ベークライトメディカル社) に、基質40 μl、被検化合物10 mgをジメチルスルホキシド500 μlに溶解後そこに50 mMトリス-塩酸緩衝液500 μlを加えた溶液のうち5 μl及び20 ng/mlの酵素液 (酵素を50 mMトリス-塩酸緩衝液に希釈して調製) 5 μlを加え、37°Cで30分間反応を行なった。反応終了後、遊離した脂肪酸量をACS-ACOD (アシルCoAシンテターゼ-

アシルCoAオキシダーゼ) 法 (NEFA C-テストワコー (和光純薬製) のキットを使用) により測定した。比色定量はマルチフォトメーター吸光度計 (バイオラド社モデル2550EIAリーダー) を用いて5.40 nmの波長により行なった。別途、ホスホリバーゼA₂ 最終濃度を2 μg/ml、1 μg/ml及び0.5 μg/mlとした上記と同様な実験 (被検化合物無添加) を行ない、ホスホリバーゼA₂ 量に対する遊離脂肪酸量をプロットした。被検化合物添加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて見かけのホスホリバーゼA₂ 量を求め、以下の式により、被検化合物の酵素阻害率を算出した。その結果を第9表に示す。

【0121】酵素阻害率 (%) = [(1 - (被検化合物添加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて求めた見かけのホスホリバーゼA₂ 量 / 實際に添加したホスホリバーゼA₂ 量)) × 100

【0122】

【表14】

第9表

| 化合物No. | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) |
|--------|--|
| 6 | 49 |
| 8 | 31 |
| 17 | 39 |
| 18 | 77 |
| 19 | 42 |
| 78 | 58 |
| 91 | 48 |
| 124 | 55 |
| 125 | 60 |
| 127 | 39 |
| 129 | 50 |
| 130 | 67 |
| 131 | 70 |
| 132 | 42 |
| 133 | 35 |
| 134 | 48 |
| 135 | 55 |
| 136 | 46 |
| 137 | 48 |
| 138 | 50 |

| 化合物No. | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) |
|--------|--|
| 139 | 68 |
| 140 | 52 |
| 141 | 58 |
| 142 | 33 |
| 143 | 100 |
| 144 | 36 |
| 145 | 67 |

【0123】試験例2

(ホスホリバーゼA₂ 阻害作用、B法)

【0124】(1) 基質の調製

ジパルミトイルホスファチジルコリン (日油リボソーム 50

製) 9.2 mgをクロロホルム0.5 mlで溶解したもに、コール酸ナトリウム (和光純薬製) 3.2 mgをメタノール0.5 mlで溶解したものを加えて混合する。その混合物の溶媒を窒素気流下で除去した後、250 ml

M塩化ナトリウム溶液 (塩化ナトリウムを100 mMト
リスー塩酸緩衝液 (トリス (ヒドロキシメチル) アミノ
メタン (ナカライテスク製) を塩酸でpH 8.0に調
整) に溶解したもの) 2.5 mlを加え、攪拌下に溶解
したものを基質とした。

〔0125〕(2) 酵素

ブタ臍臍ホスホリバーゼA₂ (ベーリンガー・マンハイ
ム・山ノ内製 (161454, 122416)) を用い
た。

〔0126〕(3) ホスホリバーゼA₂ 活性の測定

96穴カルチャーブレートに、塩化カルシウム、牛血清
アルブミン (シグマ製) 及びトリスー塩酸緩衝液 (pH
8.0) を、それぞれ、25 mM、4.5 mg/ml及び
100 mM含む溶液 20 μl、被検化合物 10 mgを
ジメチルスルホキシド 500 μlに溶解後、そこに 20
0 mMトリスー塩酸緩衝液 500 μl加えた溶液のうち
5 μl及び 10 μg/mlの酵素液 (酵素を 1 mg/ml
1牛血清アルブミン溶液 (牛血清アルブミンを 100 m
Mトリスー塩酸緩衝液に溶解したもの) に溶解したも
の) 5 μl及び基質 20 μlを加え、37°Cで 30 分間 20

10

反応を行なった。反応終了後、遊離した脂肪酸量をAC
S-ACOD (アシルCoAシンテターゼーアシルCo
Aオキシダーゼ) 法 (NEFA C-テストワコー (和
光純業製) のキットを使用) により測定した。比色定量
はマルチフォトメーター吸光度計 (バイオラド社モデル
2550 EIAリーダー) を用いて 540 nmの波長に
より行なった。別途、ホスホリバーゼA₂ 最終濃度を 1
μg/ml、0.75 μg/ml、0.5 μg/ml及び
0.25 μg/mlとした上記と同様な実験 (被検化
合物無添加) を行ない、ホスホリバーゼA₂ 量に対する
遊離脂肪酸量をプロットした。被検化合物添加時の遊離
脂肪酸量から検量線に基いて見かけのホスホリバーゼA
量を求め、以下の式により、被検化合物の酵素阻害率
を算出した。その結果を第10表に示す。

〔0127〕酵素阻害率 (%) = [(1 - (被検化合物添
加時の遊離脂肪酸量から検量線に基いて求めた見かけの
ホスホリバーゼA₂ 量 / 實際に添加したホスホリバーゼ
A₂ 量)) × 100

〔0128〕

〔表15〕

第10表

| 化合物 No. | ホスホリバーゼA, 阻害率(%) (1000ppm) | 化合物 No. | ホスホリバーゼA, 阻害率(%) (1000ppm) |
|------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|
| 1 | 6 3 | 44 | 8 4 |
| 2 | 8 2 | 45 | 8 3 |
| 3 | 9 2 | 48 | 6 0 |
| 9 | 6 8 | 50 | 9 5 |
| 10 | 7 5 | 51 | 6 4 |
| 12 | 5 0 | 52 | 3 3 |
| 13 | 8 8 | 53 | 3 2 |
| 14 | 4 7 | 55 | 6 5 |
| 15 | 5 6 | 56 | 6 5 |
| 16 | 6 7 | 57 | 9 5 |
| 29 | 4 1 | 58 | 8 5 |
| 30 | 4 9 | 59 | 7 0 |
| 31 | 4 7 | 60 | 5 7 |
| 32 | 8 7 | 64 | 9 5 |
| 34 | 7 0 | 65 | 9 3 |
| 35 | 6 3 | 66 | 7 0 |
| 36 | 4 2 | 67 | 8 9 |
| 37 | 9 4 | 68 | 9 5 |
| 38 | 9 3 | 69 | 8 2 |
| 39 | 5 9 | 70 | 9 0 |
| 40 | 9 0 | 71 | 9 0 |
| 41 | 6 8 | 72 | 9 8 |
| 42 | 9 8 | 73 | 9 3 |
| 43 | 8 0 | 75 | 8 4 |

[0129]

[表16]

第10表 (焼き)

| 化合物 No. | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) | 化合物 No. | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) |
|------------|---|------------|---|
| 76 | 7 9 | 116 | 3 0 |
| 77 | 8 1 | 117 | 3 1 |
| 79 | 4 8 | 118 | 3 5 |
| 80 | 6 7 | 119 | 4 5 |
| 86 | 7 0 | 120 | 3 1 |
| 87 | 8 1 | 121 | 3 2 |
| 88 | 8 9 | 122 | 5 8 |
| 89 | 7 4 | 123 | 3 2 |
| 90 | 4 8 | 126 | 4 2 |
| 92 | 4 7 | 146 | 4 2 |
| 94 | 8 8 | 148 | 7 0 |
| 98 | 3 8 | 149 | 7 9 |
| 99 | 3 5 | 150 | 5 1 |
| 103 | 3 6 | 151 | 5 7 |
| 104 | 7 9 | 152 | 4 0 |
| 105 | 5 5 | 154 | 4 2 |
| 107 | 7 8 | 155 | 8 6 |
| 109 | 3 8 | 160 | 6 3 |
| 110 | 4 9 | | |
| 111 | 3 0 | | |
| 112 | 5 0 | | |
| 113 | 3 8 | | |
| 114 | 4 2 | | |
| 115 | 3 3 | | |

【0130】試験例3

(カラゲナン足蹠浮腫抑制作用) ウイスター系雄性ラット(体重100g前後)を用い、1群5匹とした。被検化合物をツウイーン80(ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(ナカライトスク(株)製))に混和し、そこに蒸留水を加え、2%ツウイーン80懸濁液とするか又は塩として水に溶解させたものを被検化合物が25mg/kgとなるように経口投与した。1時間後、生理食塩水に溶解した1%イーカラゲナン溶液0.1mlをラットの右後肢足蹠皮下に注射し、起炎した。3時間後、足蹠容積測定装置(ウゴバシレ社製)を用いて足蹠容積を測定し、起炎前値との差から求めた腫脹容積から下記式により抑制率を算出し、第11表の結果を得た。

【0131】抑制率(%) = [1 - (被検化合物投与群平均腫脹容積/対照群平均腫脹容積)] × 100

【0132】

【表17】

第11表

| 化合物 No. | カラゲナン足腫浮腫 抑制率(%) (25mg/kg) |
|------------|-------------------------------|
| 3 | 38 |
| 32 | 24 |
| 35 | 22 |
| 39 | 36 |
| 40 | 39 |
| 41 | 25 |
| 42 | 46 |
| 43 | 44 |
| 44 | 20 |
| 48 | 22 |
| 58 | 22 |
| 64 | 30 |
| 65 | 20 |
| 74 | 26 |
| 76 | 29 |
| 86 | 34 |
| 87 | 24 |
| 113 | 28 |
| 115 | 23 |
| 116 | 38 |
| 117 | 22 |
| 126 | 25 |
| 143 | 39 |
| 148 | 31 |

[0133] 試験例4

(急性毒性)

投与ルート・経口

ddy系雄性マウス(体重25~30g)を用い、1群5匹とした。被検化合物をNa塩として、生理食塩水あるいは5%グルコース水溶液に溶かし、0.1ml/10g体重の割合で経口投与を行った。投与後1週間にわたり、死亡数/試験数を求めて50%致死量LD₅₀ (mg

/kg)を推定し、第12表の結果を得た。

[0134]

[表18]

第12表

| 化合物 No. | LD ₅₀ (mg/kg) |
|------------|--------------------------|
| 3 | > 200 |
| 35 | > 200 |
| 40 | > 200 |
| 76 | > 200 |
| 113 | > 200 |

[0135] 試験例5

(急性脾炎に対する効果) Crj-CD系雄性ラットを用い、1群3匹とした。ラットに全身吸入麻酔器(モデルEM-2及びフローセン専用気化器F型)を使用して、ハロタン(ヘキストジャパン(株)製)および亜酸化窒素(住友精化(株)製)麻酔下で、十二指腸盲管法に従って手術し、急性脾炎モデルを作成した。各薬剤(Na塩に変換して試験に供した)は0.4ml/100g~0.6ml/100gの割合で尾静脈内に、毎分0.05mlの速度でポンプ(テクニコンAAIIプロポーショニングポンプIII、日本テクニコン(株)製)を使用して連続投与するかあるいは急速に投与した。非投与のものを対照群とし、化合物投与群は手術終了6時間後に病理解剖学的検査を実施した。脾臓病変中の点状出血病変、斑状出血病変、脾実質壊死及び腹腔内脂肪系組織壊死の四項目について、それぞれの病変の程度及び範囲に応じて0、0.5、1、2、3の5段階(重篤なものを3とする)に点数化した。全項目の総和を脾炎病変点数とした。下記の計算式により脾炎抑制率(%)を求め、第13表の結果を得た。

[0136] 脾炎抑制率(%) = (1 - (被検化合物投与群の脾炎病変点数/対照群の脾炎病変点数)) × 100

[0137]

[表19]

第13表

| 化合物No. | 脾炎抑制率(%) (10mg/kg) | 化合物No. | 脾炎抑制率(%) (10mg/kg) |
|--------|--------------------|--------|--------------------|
| 30 | 5.5 | 87 | 6.1 |
| 37 | 6.2 | 92 | 5.4 |
| 42 | 7.2 | 107 | 7.3 |
| 50 | 7.0 | 111 | 7.9 |
| 51 | 5.7 | 112 | 9.3 |
| 56 | 5.6 | 115 | 8.6 |
| 58 | 6.8 | 116 | 9.7 |
| 60 | 5.3 | 119 | 5.0 |
| 65 | 8.4 | 120 | 5.3 |
| 67 | 5.3 | 121 | 8.1 |
| 72 | 6.9 | 122 | 6.2 |
| 76 | 7.1 | 144 | 6.1 |
| 77 | 6.7 | 150 | 7.4 |

【0138】本発明化合物を前記ホスホリバーゼA₂に関連する病態の治療のために投与する場合は、単独或は薬理的に許容される担体などと混合して、経口的又は非経口的な使用に適した製剤組成物、例えば、錠剤、粉末包装剤、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、軟膏、吸入剤、坐剤等の形態で投与される。

【0139】経口的使用に適した製剤としては例えば錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、トローチのような固型組成物；シロップ懸濁液のような液状組成物等が挙げられる。錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、トローチのような固型組成物は、微結晶セルロース、アラビアゴム、トラガントゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドンのようなバインダー；澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロースのような賦形剤；アルギン酸、コーンスター、カルボキシメチルセルロースのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、軽質無水珪酸、コロイド2酸化ケイ素のような潤滑剤；スクロースのような甘味剤；ベバーミント、サリチル酸メチルのようなフレーバー剤などを含有できる。シロップ、懸濁液のような液状組成物は、ソルビトール、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、落花生油のような植物油、レシチンのような乳化剤、その他必要があれば、甘味剤、保存剤、着色剤およびフレーバー剤などを含有でき、これらは、乾燥製剤としても提供できる。これらの製剤は、有効成分化合物を1～9.5重量%含むことが望ましい。

【0140】非経口的使用に適した製剤としては、例えば、注射剤等が挙げられる。注射剤としては、たとえば塩の形で通常の注射用水などに溶かしてもよいし、懸濁液又はエマルジョン（医学上許容しうる油又は液体の混

合物）の注射しうる形にすることができる。この場合、抗菌剤のベンジルアルコールなど、抗酸化剤のアスコルビン酸など、医学上許容される緩衝液又は浸透圧調節のための試薬を含んでもよい。この注射剤は有効成分化合物を0.1～8重量%含むことが望ましい。局所的又は経直腸的使用に適した製剤としては例えば吸入剤、軟膏、坐剤等が挙げられる。吸入剤としては、本発明化合物自体又は医学上許容される不活性担体とともにエアゾル又はネブライザー用の溶液に溶解させるか又は吸入用微粉末として、呼吸器管へ投与できる。吸入用微粉末の場合、粒子は50ミクロン以下、好ましくは10ミクロン以下である。またこれら吸入剤として使用する場合、必要があれば他の抗喘息剤又は気管支拡張剤と併用することも可能である。

【0141】軟膏は通常使用される基剤等を添加し、慣用の方法により調製される。軟膏は有効成分化合物を0.1～3.0重量%含むことが望ましい。

【0142】坐剤は、当業界において周知の製剤用担体、例えばポリエチレンゴリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を含有してもよい。坐剤は、有効成分化合物を1～9.5重量%含むことが望ましい。

【0143】前記経口的、非経口的、局所的又は経直腸的な使用に適した製剤組成物は、公知の方法により、患者に投与後、活性成分が急速に放出されるように、徐放的に放出されるように、或は遅れて放出されるように製剤化することができる。

【0144】本発明化合物の投与量は化合物の種類、投与方法、患者又は被処理動物の状況などに応じて変わるることは勿論であり、一定の条件の下における適量と投与

回数は専門医の判断によって決定されなければならないが、成人1日当たり、約0.01g～約10g、好ましくは約0.05g～約5gを投与するのが通常であろう。また前記吸入法における1回当たりの本発明化合物の投与量は、約0.01mg～約100mgが望ましい。

製剤例1(錠剤)

| | |
|------------------|-------|
| (1) 化合物No. 3 | 200mg |
| (2) 乳糖 | 150mg |
| (3) デンプン | 30mg |
| (4) ステアリン酸マグネシウム | 6mg |

以上(1)～(4)の成分を1錠として、錠剤に成型する。

[0147]

製剤例2(散剤・細粒剤)

| | |
|---------------------------------|-------|
| (1) 化合物No. 104 | 200mg |
| (2) シュガーエステル(第一工業: DKエステルF-160) | 180mg |
| (3) 界面活性剤(日光ケミカルズ: デカグリーン1-L) | 15mg |
| (4) 軽質無水珪酸 | 25mg |

上記(1)を上記(3)が5%となる水溶液中で湿式粉碎し、その後上記(2)を180mg添加し、これを凍結乾燥にて乾燥する。乾燥したものを粉碎し、上記

20

[0148]

(4)と混和する。以上を散剤或は細粒剤とする。また

これらをカプセルに封入し、カプセル剤とすることも可能である。

製剤例3(硬ゼラチンカプセル剤)

| | |
|------------------|-------|
| (1) 化合物No. 3 | 250mg |
| (2) デンプン | 200mg |
| (3) ステアリン酸マグネシウム | 10mg |

以上(1)～(3)の成分を、1錠として硬ゼラチンカプセルにつめ、硬ゼラチンカプセル剤とする。

[0149]

製剤例4(注射剤)

| | |
|----------------|-------|
| (1) 化合物No. 104 | 1g |
| (2) ブドウ糖 | 10g |
| (3) 注射用蒸留水 | 200ml |

以上(1)～(3)の成分を、注射剤の調製法に従って注射剤とする。

[0150]

製剤例5(皮膚用外用軟膏剤)

| | |
|-------------------|--------|
| (1) 化合物No. 104 | 5g |
| (2) 白色ワセリン | 25g |
| (3) ステアリルアルコール | 22g |
| (4) プロピレングリコール | 12g |
| (5) ラウリン硫酸ナトリウム | 1.5g |
| (6) バラオキシ安息香酸エチル | 0.025g |
| (7) バラオキシ安息香酸プロピル | 0.015g |
| (8) 精製水 | 100g |

以上(1)～(8)の成分を軟膏の一般的調製法により

調製し、皮膚用外用軟膏を得る。

フロントページの続き

(51) Int.C1.⁵

401/04

409/12

識別記号

207

213

府内整理番号

8829-4C

8829-4C

F I

技術表示箇所

| | | |
|--------|-----|---------|
| 413/12 | 213 | 8829-4C |
| | 231 | 8829-4C |
| 417/12 | 213 | 9051-4C |

(72)発明者 木村 博彦

滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

(72)発明者 山元 一浩

滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

(72)発明者 久米 隆志

滋賀県草津市西渋川二丁目3番1号 石原
産業株式会社中央研究所内

B4

✓

Japanese Kokai Patent Application No. Hei 6[1994]-135934

Translated from Japanese by the Ralph McElroy Co., Custom Division
P.O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

Code: 522-58386
Ref.: Disclosure 954

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT JOURNAL
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 6[1994]-135934

Technical Disclosure Section

Int. Cl.⁵:

C 07 D 213/72
A 61 K 31/44
C 07 D 213/76
213/84
401/04
409/12
413/12
417/12

Sequence Nos. for Office Use:

9360-4C
9360-4C
8829-4C
8829-4C
8829-4C
8829-4C
9051-4C

Application No.:

Hei 4[1992]-361848

Application Date:

December 21, 1992

Publication Date:

May 17, 1994

Priority:

No.:

Hei 3[1991]-361430

Date:

December 27, 1991

Country:

Japan (JP)

No.:

Hei 4[1992]-283417

Date:

September 9, 1992

Country:

Japan (JP)

No. of Inventions:

10 (Total of 43 pages).

Examination Request:

Not requested

PHOSPHOLIPASE A₂ INHIBITORS, ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, AND
ANTIPANCREATITIS AGENTS CONTAINING PYRIDINE DERIVATIVES,
AS WELL AS SALTS THEREOF

Inventors:

Itaru Shigehara
Central Research
Institute
Ishihara Sangyo
Kaisha, Ltd.
2-3-1
Nishi-shibukawa
Kusatsushi, Shiga-ken

Shinji Odawara
Central Research
Institute
Ishihara Sangyo
Kaisha, Ltd.
2-3-1
Nishi-shibukawa
Kusatsushi, Shiga-ken

Shunji Yuki
Central Research
Institute
Ishihara Sangyo
Kaisha, Ltd.
2-3-1
Nishi-shibukawa
Kusatsushi, Shiga-ken

Hirohiko Kimura
Central Research
Institute
Ishihara Sangyo
Kaisha, Ltd.
2-3-1
Nishi-shibukawa
Kusatsushi, Shiga-ken

Kazuhiro Yamamoto
Central Research
Institute
Ishihara Sangyo
Kaisha, Ltd.
2-3-1
Nishi-shibukawa
Kusatsushi, Shiga-ken

Takashi Kume
Central Research
Institute
Ishihara Sangyo
Kaisha, Ltd.
2-3-1
Nishi-shibukawa
Kusatsushi, Shiga-ken

Applicant:

000000354

Ishihara Sangyo Kaisha,
Ltd. 1-3-15 Edobori
Nishi-ku, Osaka-shi,
Osaka-fu

[There are no amendments to this patent]

Abstract

Objective

To provide pyridine derivatives and salts thereof useful as phospholipase A₂ inhibitors, anti-inflammatory agents, and antipancreatitis agents.

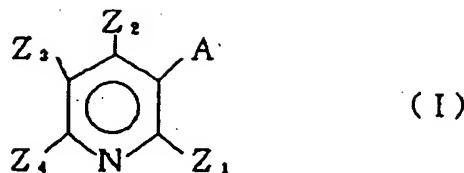
Constitution

Pyridine derivatives and salts thereof; method for manufacturing the same; phospholipase A₂ inhibitors, anti-inflammatory agents, and antipancreatitis agents containing the same; and pyridine derivatives as intermediates.

Claims

1. Phospholipase A₂ inhibitor containing pyridine derivatives of general formula (I),

Structure 1

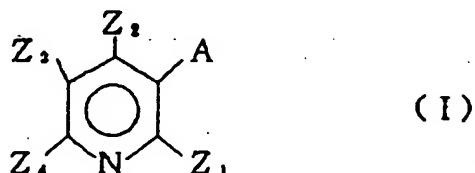


in the formula, A represents a $-N(R_a)X_a$ group, $-NHX_b$ group, nitro group, or amino group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; X_b represents a $-h-(NH)SO_2R^1$ [sic] group or $-CH_2R_b$ group; Z_1 represents $-NHY$, hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, or $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_2 represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; Z_3 represents a hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, nitro group, amino group, $-NHCOR_e$ group, cyano group, $-COR_g$ group, or alkyl group; Z_4 represents a hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_a represents a hydrogen atom, alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group; R_a and X_a may bond together with a neighboring nitrogen atom to form a heterocyclic ring; R_b represents a substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent a hydrogen atom, substituted or unsubstituted phenyl group or substituted or unsubstituted cycloalkyl group; R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear

hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R_e , R^2 , and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, or substituted or unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; l , m , and n independently represent 0 or 1, wherein (1) cases with A being a $N(R_a)X_a$ (with R_a being a hydrogen atom), Z_1 being an NHY group, both Z_2 and Z_4 being hydrogen atoms, and Z_3 being a trifluoromethyl group are excluded; and (2) when A is a nitro group, at least two of Z_1 , Z_2 , Z_3 , and Z_4 are substituents other than hydrogen atoms) and salts thereof.

2. Anti-inflammatory agents containing pyridine derivatives of general formula (I),

Structure 2



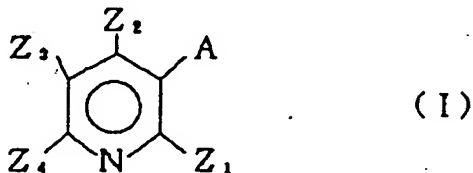
(in the formula, A represents an $-N(R_a)X_a$ group, $-NHX_b$ group, nitro group, or amino group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$

group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; X_b represents an $-(NH)1SO_2R^1$ [sic] group or $-CH_2R_b$ group; Z_1 represents $-NHY$, a hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, or $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_2 represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; Z_3 represents a hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, nitro group, amino group, $-NHCOR_e$ group, cyano group, $-COR_g$ group, or alkyl group; Z_4 represents a hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_a represents a hydrogen atom, alkyl group, alkylcarbonyl group or alkoxy carbonyl group, R_a and X_a may bond together with a neighboring nitrogen atom to form a heterocyclic ring; R_b represents a substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent a hydrogen atom, substituted or unsubstituted phenyl group, or substituted or unsubstituted cycloalkyl group; R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R_e , R^2 , and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenyl groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted

or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, or substituted or unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; l , m , and n independently represent 0 or 1, wherein (1) cases with A being $N(R_a)X_a$ (with R_a being a hydrogen atom), Z_1 being a NHY group, both Z_2 and Z_4 being hydrogen atoms, and Z_3 being a trifluoromethyl group are excluded; and (2) when A is a nitro group, at least two of Z_1 , Z_2 , Z_3 , and Z_4 are substituents other than hydrogen atoms) and salts thereof.

3. Antipancreatitis agents containing pyridine derivatives of general formula (I),

Structure 3



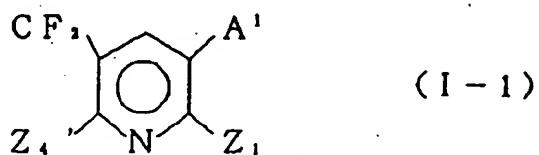
(in the formula, A represents an $-N(R_a)X_a$ group, $-NHX_b$ group, nitro group, or amino group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; X_b represents $-(NH)1SO_2R^1$ [sic] group or $-CH_2R_b$ group; Z_1 represents $-NHY$, hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, or $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_2 represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; Z_3 represents a hydrogen

atom, trifluoromethyl group, halogen atom, nitro group, amino group, $-\text{NHCOR}_e$ group, cyano group, $-\text{COR}_g$ group, or alkyl group; Z_4 represents a hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, $-\text{W}^6-\text{R}_h$ group, $-(\text{NH})_n\text{SO}_2\text{R}_i$ group, $-\text{NHR}_j$ group, or piperazinyl group; R_a represents a hydrogen atom, alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group; R_a and X_a may bond together with a neighboring nitrogen atom to form a heterocyclic ring; R_b represents a substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent a hydrogen atom, substituted or unsubstituted phenyl group, or substituted or unsubstituted cycloalkyl group; R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R_e , R^2 , and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; l , m , and n independently represent 0 or 1, wherein (1) cases with A being $\text{N}(\text{R}_a)\text{X}_a$ (with R_a being a hydrogen atom), Z_1 being an NHY

group, both Z_2 and Z_4 being hydrogen atoms, and Z_3 a being trifluoromethyl group are excluded; and (2) when A is a nitro group, at least two of Z_1 , Z_2 , Z_3 , and Z_4 are substituents other than hydrogen atoms) and salts thereof.

4. Pyridine derivatives represented by general formula (I-1),

Structure 4

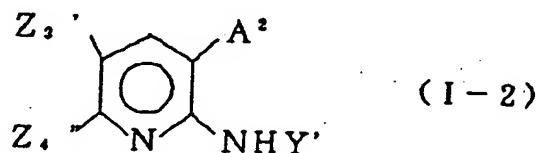


(in the formula, A^1 represents an $-N(R_a)X_a$ group or $-NHX_b$ group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; X_b represents an $-(NH)_1SO_2R^1$ [sic] group or $-CH_2R_b$ group; Z_1 represents $-NHY$, a hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_4' represents a hydrogen atom, halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_a represents a hydrogen atom, alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group; R_a and X_a may bond together with a neighboring nitrogen atom to form a heterocyclic ring; R_b represents a substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent hydrogen atoms, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted cycloalkyl groups; R_i ,

R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R^2 and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; l , m , and n independently represent 0 or 1, wherein when A^1 is $N(R_a)X_a$, R_a is a hydrogen atom, and Z_4' is a hydrogen atom, Z_1 should be a hydrogen atom, $-NHY$ (Y is a substituted or unsubstituted phenyl group), or $-W^5-R_c$ group) or salts thereof.

5. Pyridine derivatives represented by general formula (I-2),

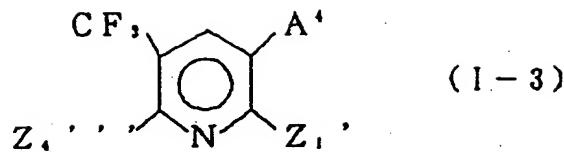
Structure 5



(in the formula, A^2 represents a $-NHX_a$ group or $-NHSO_2R^1$ group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; Y' represents an $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_3' represents a hydrogen atom, halogen atom, nitro group, amino group, $-NHCOR_e$ group, cyano group, $-COR_g$ group, or alkyl group; Z_4'' represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; R_g , R^1 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polycyclic heterocyclic groups; R_e and R^2 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted benzyl groups; R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 and W^2 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; m is 0 or 1, wherein (1) if Z_3' is a hydrogen atom, Z_4'' should be a trifluoromethyl group; and (2) if Z_3' is a cyano group or alkyl group, Z_4'' should be a hydrogen atom) or salts thereof

6. Pyridine derivatives represented by general formula (I-3),

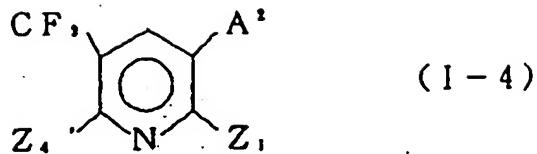
Structure 6



(in the formula, A' represents a nitro group or amino group; Z_1' represents an $-NHY'$ group, hydrogen atom, halogen atom, W^5-R_c group, or amino group; Y' represents an $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_4''' represents a halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_c and R_h independently represent hydrogen atoms, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted cycloalkyl groups; R_i and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R^{10} represents a substituted or unsubstituted alkyl group, substituted or unsubstituted alkenyl group, substituted or unsubstituted alkynyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, substituted or unsubstituted phenyl group, or substituted or unsubstituted benzyl group; R_j , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^5 and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; m and n independently represent 0 or 1, wherein if Z_4''' is a halogen atom or W^6-R_h , Z_1' should be $-NHY'$ or salts thereof.

7. Method for the manufacture of the pyridine derivatives represented by general formula (I-4),

Structure 7

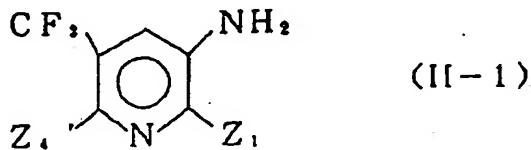


(in the formula, A^2 represents an $-NHX_a$ group or $-NHSO_2R^1$ group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; Z_1 represents $-NHY$, hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group or amino group; Y represents an alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_4' represents a hydrogen atom, halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_c and R_h independently represent hydrogen atoms, substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted cycloalkyl groups; R_i , R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R^2 and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or

unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; m and n independently represent 0 or 1, wherein when A^2 is $-NHX_a$ and Z_4' is a hydrogen atom,

Z_1 should be a hydrogen atom or $-W^5-R_c$ group) or salts thereof, by reacting a compound represented by general formula (II-1),

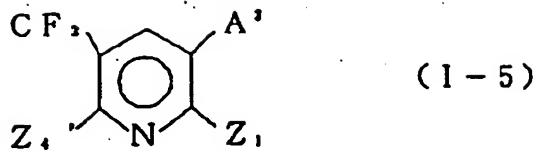
Structure 8



(in the formula, Z_1 and Z_4' are as defined above) with a compound represented by general formula $Hal-CW^1R^1$ (in the formula, W^1 and R^1 are as defined above; Hal represents a halogen atom), a compound represented by general formula R^1COOH (in the formula, R^1 is as defined above), a compound represented by general formula $(R^1CO)_2O$ (in the formula R^1 is as defined above), a compound represented by general formula $Hal-COCOR^2$ (in the formula, R^2 and Hal are as defined above), a compound represented by general formula R^2CONCW^1 (in the formula, R^2 and W^1 are as defined above), a compound represented by general formula $Hal-C(=W^1)W^2R^3$ (in the formula, R^3 , W^1 , W^2 , and Hal are as defined above), a compound represented by general formula $Hal-CW^1N(R^4)R^5$ (in the formula, R^4 , R^5 , W^1 , and Hal are as defined above), or a compound represented by general formula $Hal-SO_2R^1$ (in the formula, R^1 and Hal are as defined above).

8. Method for the manufacture of the pyridine derivatives represented by general formula (I-5),

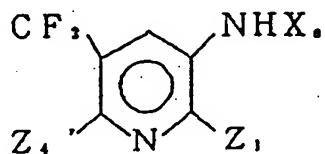
Structure 9



(in the formula, A³ represents an -N(R_a')X_a group; X_a represents a -CW¹R¹ group, -COCOR² group, -CW¹NHCOR² group, -C(=W¹)W²R³ group, or -CW¹N(R⁴)R⁵ group; Z₁ represents -NHY, a hydrogen atom, halogen atom, -W⁵-R_c group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, -CW³R⁶ group, -COCOR⁷ group, -NHCOR⁷ group, -C(=W³)W⁴R⁸ group, -(NH)_mSO₂R⁹ group, -(NH)_mSO₂OR¹⁰ group, or -(NH)_mSO₂N(R¹¹)R¹² group; Z₄' represents a hydrogen atom, halogen atom, -W⁶-R_h group, -(NH)_nSO₂R_i group, -NHR_j group, or piperazinyl group; R_a' represents an alkyl group or alkylcarbonyl group; R_c and R_h independently represent a hydrogen atom, substituted or unsubstituted phenyl group, or substituted or unsubstituted cycloalkyl group; R_i, R¹, R⁶, and R⁹ independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R² and R⁷ independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R³, R⁸, and R¹⁰ independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, or substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, substituted or

unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; m and n independently represent 0) or salts thereof, by reacting a compound represented by general formula:

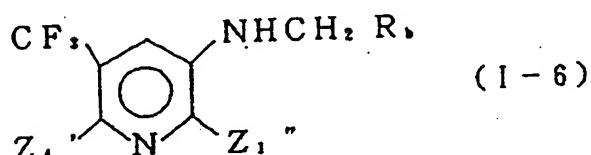
Structure 10



(in the formula, X_a , Z_1 , and Z_4' are as defined above) with a compound represented by general formula R_a' -Hal (in the formula, R_a' represents an alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group; Hal represents a halogen atom).

9. Method for the manufacture of pyridine derivatives represented by general formula (I-6),

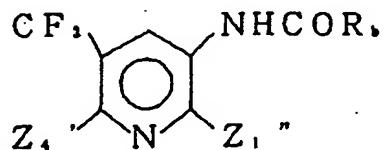
Structure 11



(in the formula, Z_1'' represents an $-NHY''$ group, hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y'' represents an alkyl group, $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_4' represents a hydrogen atom, halogen atom, $=W_6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group or piperazinyl group; R_b represents a substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or

unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent a hydrogen atom, substituted or unsubstituted alkyl group, substituted or unsubstituted phenyl group, or substituted or unsubstituted cycloalkyl group; R_i and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, mononuclear heterocyclic groups, or polynuclear heterocyclic groups; R^{10} represents a substituted or unsubstituted alkyl group, substituted or unsubstituted alkenyl group, substituted or unsubstituted alkynyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, substituted or unsubstituted phenyl group, or benzyl group; R_j , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^5 and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; m and n independently represent 0 or 1) or salts thereof, by reducing the compounds of general formula,

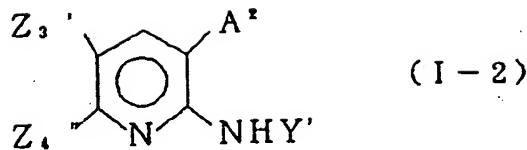
Structure 12



(in the formula, R_b , Z_1'' , and Z_4' are as defined above).

10. Method for the manufacture of pyridine derivatives represented by general formula (I-2),

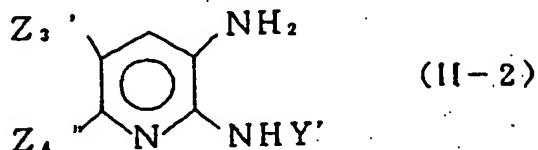
Structure 13



(in the formula, A^2 represents an $-NHX_a$ group or $-NHSO_2R^1$ group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; Y' represents an $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_3' represents a hydrogen atom, halogen atom, nitro group, amino group, $-NHCOR_e$ group, cyano group, $-COR_g$ group, or alkyl group; Z_4'' represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; R_g , R^1 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polycyclic heterocyclic groups; R_e and R^2 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, and substituted or unsubstituted benzyl groups; R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 and W^2 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; m is 0 or 1, wherein (1) if Z_3 is a hydrogen atom, Z_4'' should be a trifluoromethyl group; and (2) if Z_3' is a cyano

group or alkyl group, Z_4'' should be a hydrogen atom) or salts thereof, characterized by reacting the compound represented by general formula (II-2),

Structure 14



(in the formula, Y' , Z_3' , and Z_4'' are as defined above) with a compound represented by general formula $\text{Hal-CW}^1\text{R}^1$ (in the formula, W^1 and R^1 are as defined above; Hal represents a halogen atom), a compound represented by general formula R^1COOH (in the formula, R^1 is as defined above), a compound represented by general formula $(\text{R}^1\text{CO})_2\text{O}$ (in the formula R^1 is as defined above), a compound represented by general formula Hal-COCOR^2 (in the formula, R^2 and Hal are as defined above), a compound represented by general formula R^2CONCW^1 (in the formula, R^2 and W^1 are as defined above), a compound represented by general formula $\text{Hal-C}(\text{=W}^1)\text{W}^2\text{R}^3$ (in the formula, R^3 , W^1 , W^2 , and Hal are as defined above), a compound represented by general formula $\text{Hal-CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ (in the formula, R^4 , R^5 , W^1 , and Hal are as defined above), or a compound represented by general formula $\text{Hal-SO}_2\text{R}^1$ (in the formula, R^1 and Hal are as defined above).

Detailed explanation of the invention

[0001]

Industrial application field

The present invention concerns phospholipase A₂ inhibitors, anti-inflammatory agents, and antipancreatitis agents containing pyridine derivatives, or salts thereof.

[0002]

Prior art

Diaminotrifluoromethylpyridine derivatives have been disclosed, e.g., in U.S. Patent Nos. 3,746,531 and 3,962,263, as herbicides, having a trifluoromethyl group at the 5-position, with the 2- or 3-position having an -NHCO-CF₂-T¹ group (T¹ represents a hydrogen atom, chlorine atom, fluorine atom, alkyl group, or haloalkyl group), while the other having an =NHCO-CF₂-T² group (T² represents a hydrogen atom, chlorine atom, fluorine atom, alkyl group, haloalkyl group, or alkylcarbonyl group) or NHCOOT³ group (T³ represents a C₁₋₄ lower alkyl group or phenyl group). The pyridine derivatives of the present invention are structurally different from these. Also, in U.S. Patent No. 3,961,063, trifluoromethyl-substituted pyridines having an -NHCSNHCOT⁴ group (T⁴ represents an alkoxy group) at the 2- or 3-position are disclosed as effective components of insecticides. They are also structurally different from the compounds of the present invention.

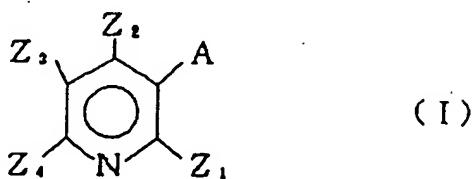
[0003]

Disclosure of the invention

The present invention concerns a phospholipase A₂ inhibitor containing pyridine derivatives of general formula (I),

[0004]

Structure 16



[0005]

(in the formula, A represents an $-N(R_a)X_a$ group, $-NHX_b$ group, nitro group, or amino group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; X_b represents an $-(NH)SO_2R^1$ [sic] group or $-CH_2R_b$ group; Z_1 represents $-NHY$, hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_2 represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; Z_3 represents a hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, nitro group, amino group, $-NHCOR_e$ group, cyano group, $-COR_g$ group, or alkyl group; Z_4 represents hydrogen atom, trifluoromethyl group, halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$

group, $-\text{NHR}_j$ group, or piperazinyl group; R_a represents a hydrogen atom, alkyl group, alkylcarbonyl group or alkoxy carbonyl group; R_a and X_a may bond together with a neighboring nitrogen atom to form a heterocyclic ring; R_b represents a substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent hydrogen atoms, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted cycloalkyl groups; R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R_e , R^2 , and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, or substituted or unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; l , m , and n independently represent 0 or 1, wherein (1) cases with A being $\text{N}(R_a)X_a$ (with R_a being hydrogen atom), Z_1 being an NHY group, both Z_2 and Z_4 being a hydrogen atoms, and Z_3 being a trifluoromethyl group are excluded; and (2) when A is a nitro group, at least two of Z_1 ,

Z_2 , Z_3 , and Z_4 are substituents other than hydrogen atoms) and salts thereof.

[0006]

For R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 of general formula (I), the linear hydrocarbon groups include alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups, etc. The mononuclear hydrocarbon groups include cycloalkyl groups, cycloalkenyl groups, phenyl groups, etc. The polynuclear hydrocarbon groups include condensed polynuclear hydrocarbon groups such as the naphthyl group, tetrahydronaphthyl group, indanyl group, etc., or bridged polynuclear hydrocarbon groups such as the adamantyl group, noradamantyl group, norbornanyl group, norbornanoyl group, etc. The mononuclear heterocyclic groups include the pyrrolyl group, furanyl group, thienyl group, pyrazolyl group, imidazolyl group, oxazolyl group, isoxazolyl group, thiazolyl group, isothiazolyl group, thiadiazolyl group, pyrrolinyl group, pyrrolidinyl group, dihydrofuranyl group, tetrahydrofuranyl group, pyrazolinyl group, hydantoinyl group, oxazolinyl group, isoxazolinyl group, isoxazolidinyl group, thiazolinyl group, thiazolidinyl group, dioxolanyl group, dithialanyl group, pyridyl group, pyridazinyl group, pyrimidinyl group, pyrazinyl group, dihydropyridyl group, tetrahydropyridiyl group, piperidinyl group, dihydrooxypyridazinyl group, tetrahydrooxypyridazinyl group, piperazinyl group, dihydropyranyl group, tetrahydropyranyl group, dioxanyl group, dihydrotiinyl group, dithianyl group, morpholinyl group, etc. The polynuclear heterocyclic groups include the thienothienyl group, dihydromyclopentadienyl group, indolyl group, benzofuranyl group, benzothienyl group,

benzoxazolyl group, benzis-oxazolyl group, benzothiazolyl group, benzimidazolyl group, tetrahydrobenzothienyl group, dihydrobenzofuranyl group, tetrahydrobenzisoxazolyl group, benzodioxolyl group, quinolinyl group, isoquinolinyl group, benzodioxanyl group, quinoxanyl group, etc., or bridged polynuclear heterocyclic groups such as the quinuclidinyl group, etc. The heterocyclic groups formed by the bonding of R_a and X_a include the 2-pyrrolidinyl group.

[0007]

The substituents of the substituted or unsubstituted alkyl groups for R_c and R_h , the substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups for R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 , the substituted or unsubstituted alkyl groups and substituted or unsubstituted alkoxy groups for R_e , R^2 , and R^7 , the substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups for R^3 , R^8 , and R^{10} , and the substituted or unsubstituted alkyl groups for R_b , R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} may be halogen atoms, alkoxy groups, haloalkoxy groups, alkylthio groups, cycloalkyl groups, cycloalkoxy groups, cycloalkenyl groups, cycloalkenyloxy groups, alkoxy carbonyl groups, carboxy groups, alkyl carbonyl groups, alkyl carbonyloxy groups, aryl groups, aryloxy groups, arylthio groups, amino group, alkylamino groups, etc. Such substituents and substituents on such substituents may be one or more which may be the same or different.

[0008]

The substituents of the substituted or unsubstituted phenyl groups and substituted or unsubstituted cycloalkyl groups for R_b , R_c , and R_h ; the substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups and substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups for R_g , R_i , R^1 , R^6 , and R^9 ; the substituted or unsubstituted phenyl groups and substituted or unsubstituted phenoxy groups for R_e , R^2 , and R^7 , and the substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, and benzyl groups for R^3 , R^8 , and R^{10} may be halogen atoms, alkyl groups, haloalkyl groups, alkoxy groups, haloalkoxy groups, alkylthio groups, cycloalkyl groups, cycloalkoxy groups, cycloalkenyl groups, cycloalkenyloxy groups, alkoxycarbonyl groups, carboxy groups, alkylcarbonyl groups, alkylcarbonyloxy groups, aryl groups, aryloxy groups, arylthio groups, amino group, alkylamino groups, etc. Such substituents and substituents on such substituents may be one or more, which may be the same or different.

[0009]

In general formula (I), the alkyl groups and the alkyl portion in A , Z_1 , Z_3 , and Z_4 may be of 1-18 carbon atoms, e.g., a methyl group, ethyl group, propyl group, butyl group, pentyl group, hexyl group, heptyl group, octyl group, decyl group, nonadecyl group, etc., as well as their structural isomers. The alkenyl groups and alkenyl portions in A , Z_1 , Z_3 , and Z_4 may be of 2-18 carbon atoms, e.g., a vinyl group, propenyl group, butenyl group, pentenyl group, hexenyl group, decenyl group, nonadecenyl

group, etc., as well as their structural isomers. The alkynyl groups and alkynyl portions in A, Z₁, Z₃, and Z₄ may be of 2-18 carbon atoms, e.g., an ethynyl group, propynyl group, butynyl group, pentynyl group, hexynyl group, decynyl group, nonadecynyl group, etc., as well as their structural isomers. The cycloalkyl groups and cycloalkyl portions in A, Z₁, Z₃, and Z₄ may be of 3-8 carbon atoms, e.g., a cyclopropyl group, cyclobutyl group, a cyclopentyl group, cyclohexyl group, cyclo-octyl group, etc. The cycloalkenyl groups and cycloalkenyl portions in A, Z₁, Z₃, and Z₄ may be of 5-8 carbon atoms, e.g., a cyclopentenyl group, cyclohexenyl group, cyclo-octenyl group, etc. The halogens in X and Y may be a fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom. The aryl groups and aryl portions in X and Y may be a phenyl group, thienyl group, furanyl group, pyridyl group, naphthyl group, benzothienyl group, benzofuranyl group, quinolinyl group, etc.

[0010]

The compounds of general formula (I), containing a sulfonyl group in Z₁ or Z₄ may be made into salts. Such salts should be pharmaceutically allowed, e.g., alkali metal salts such as potassium salts, sodium salts, etc.; alkaline earth metal salts such as calcium salts, etc.; organic amine salts such as triethanolamine salts, tris(hydroxymethylaminomethane salts, etc. Such salts may also contain water of crystallization.

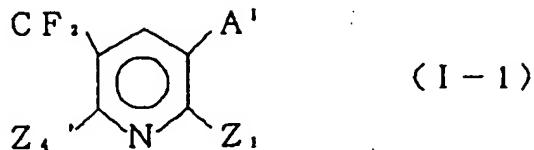
[0011]

Among the compounds of general formula (I), the following are new:

(1) Pyridine derivatives represented by general formula (I-1),

[0012]

Structure 17



[0013]

(in the formula, A^1 represents an $-N(R_a)X_a$ group or $-NHX_b$ group; X_a represents a $-CW^1R^1$ group, $-COCOR^2$ group, $-CW^1NHCOR^2$ group, $-C(=W^1)W^2R^3$ group, or $-CW^1N(R^4)R^5$ group; X_b represents an $-(NH)_1SO_2R^1$ [sic] group or $-CH_2R_b$ group; Z_1 represents $-NHY$, a hydrogen atom, halogen atom, $-W^5-R_c$ group, or amino group; Y represents a phenyl group, alkyl group, $-CW^3R^6$ group, $-COCOR^7$ group, $-NHCOR^7$ group, $-C(=W^3)W^4R^8$ group, $-(NH)_mSO_2R^9$ group, or $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_4' represents a hydrogen atom, halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_a represents a hydrogen atom, alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group; R_a and X_a may bond together with a neighboring nitrogen atom to form a heterocyclic ring; R_b represents a substituted or unsubstituted

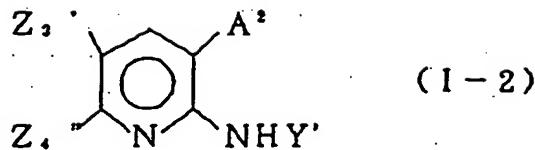
phenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted alkyl group; R_c and R_h independently represent hydrogen atoms, substituted or unsubstituted phenyl groups or substituted or unsubstituted cycloalkyl groups; R_i , R^1 , R^6 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polynuclear heterocyclic groups; R^2 and R^7 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 , R^8 , and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted benzyl groups; R_j , R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 , W^2 , W^3 , W^4 , W^5 , and W^6 independently represent oxygen atoms or sulfur atoms; l , m , and n represent independently 0 or 1, wherein when A^1 is $N(R_a)X_a$, R_a is a hydrogen atom and Z_4' is a hydrogen atom, Z_1 should be a hydrogen atom, $-NHY$ (Y is a substituted or unsubstituted phenyl group), or $-W^5-R_c$ group) or salts thereof.

[0014]

(2) Pyridine derivatives represented by general formula (I-2),

[0015]

Structure 18



[0016]

(in the formula, A^2 represents an $-\text{NH}X_a$ group or $-\text{NHSO}_2\text{R}^1$ group; X_a represents a $-\text{CW}^1\text{R}^1$ group, $-\text{COCOR}^2$ group, $-\text{CW}^1\text{NHCOR}^2$ group, $-\text{C}(\text{=W}^1)\text{W}^2\text{R}^3$ group, or $-\text{CW}^1\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ group; Y' represents an $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}^9$ group, $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ group, or $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ group; Z_3' represents a hydrogen atom, halogen atom, nitro group, amino group, $-\text{NHCOR}_e$ group, cyano group, $-\text{COR}_g$ group, or alkyl group; Z_4'' represents a hydrogen atom or trifluoromethyl group; R_g , R^1 , and R^9 independently represent substituted or unsubstituted linear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted polynuclear hydrocarbon groups, substituted or unsubstituted mononuclear heterocyclic groups, or substituted or unsubstituted polycyclic heterocyclic groups; R_e and R^2 independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkoxy groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or substituted or unsubstituted phenoxy groups; R^3 and R^{10} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups, substituted or unsubstituted alkenyl groups, substituted or unsubstituted alkynyl groups, substituted or unsubstituted cycloalkyl groups, substituted or unsubstituted phenyl groups, or

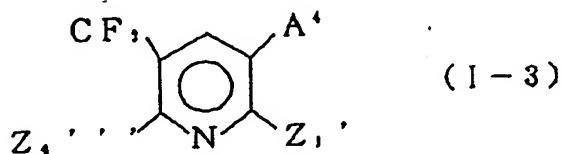
substituted or unsubstituted benzyl groups; R^4 , R^5 , R^{11} , and R^{12} independently represent substituted or unsubstituted alkyl groups; W^1 and W^2 independently represent oxygen atom or sulfur atoms; m is 0 or 1, wherein (1) if Z_3 is a hydrogen atom, Z_4'' should be a trifluoromethyl group; and (2) if Z_3' is cyano group or alkyl group, Z_4'' should be a hydrogen atom) or salts thereof.

[0017]

(3) Pyridine derivatives represented by general formula (I-3),

[0018]

Structure 19



[0019]

(in the formula, A^4 represents a nitro group or amino group; Z_1' represents an $-NHY'$ group, hydrogen atom, halogen atom, W^5-R_c group, or amino group; Y' represents an $-(NH)_mSO_2R^9$ group, $-(NH)_mSO_2OR^{10}$ group, or $-(NH)_mSO_2N(R^{11})R^{12}$ group; Z_4''' represents a halogen atom, $-W^6-R_h$ group, $-(NH)_nSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group; R_c , R_h , R_i , R_j , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , m , and n are as defined above, wherein if Z_4''' is a halogen atom or $-W^6-R_h$, Z_1' should be an $-NHY'$ group).

[0020]

The compounds represented by general formula (I-1) can be prepared by reactions (A)-(C).

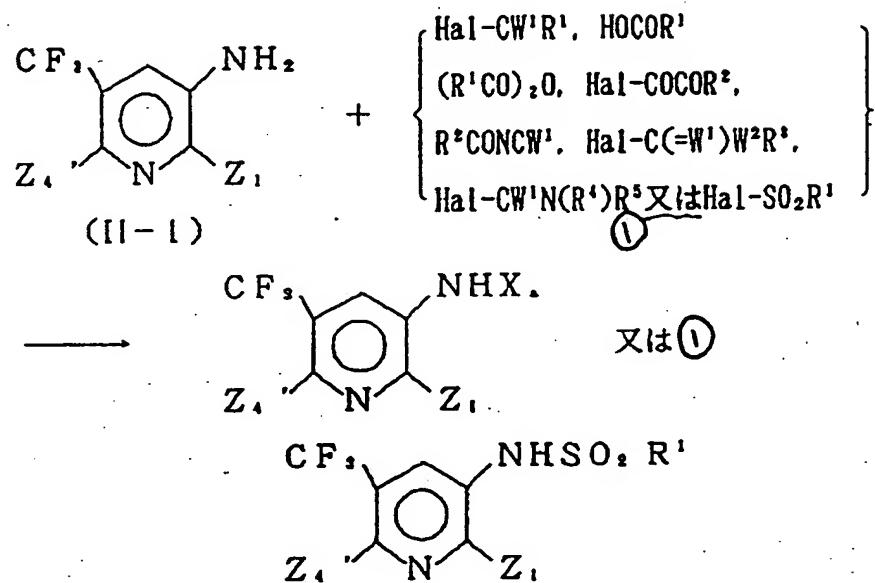
[0021]

Reaction (A)

The case of A^1 being $-N(R_a)X_a$ and R_a being a hydrogen atom; or A^1 being $-NHX_b$ and X_b being $-SO_2R^1$.

[0022]

Structure 20



Key: 1 Or

[0023]

(in the formulas, X_a , Z_1 , Z_4' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W^1 and W^2 are as defined above; Hal represents a halogen atom).

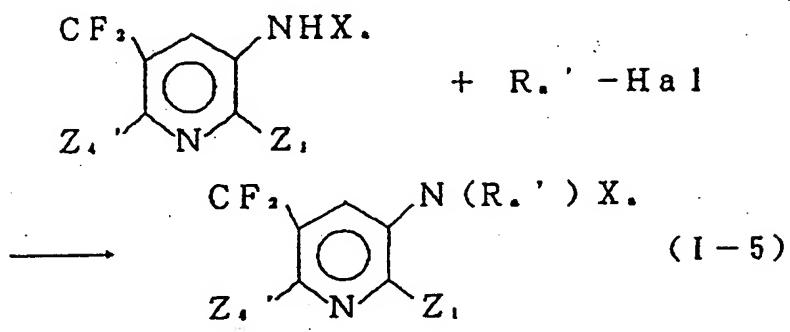
[0024]

Reaction (B)

The case of A^1 being $-N(R_a)X_a$ and R_a being an alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group.

[0025]

Structure 21



[0026]

(in the formula, X_a , Z_1 , and Z_4' are as defined above; R_a' is an alkyl group, alkylcarbonyl group, or alkoxy carbonyl group).

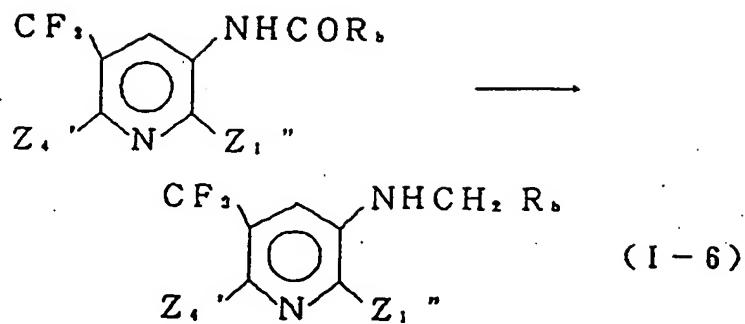
[0027]

Reaction (C)

The case of A^1 being $-\text{NH}X_b$ with X_b being $-\text{CH}_2\text{R}_b$.

[0028]

Structure 22



[0029]

(in the formula, Z_4' and R_b are as defined above; Z_1'' represents $-\text{NHY}''$, hydrogen atom, halogen atom, $-\text{W}^5\text{-R}_c$ group, or amino group; Y'' represents an alkyl group, $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{R}^9$ group, $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{OR}^{10}$ group, or $-(\text{NH})_m\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ group).

[0030]

Reactions (A) and (B) can be carried out in the usual solvents, if needed, in the presence of a base. The solvents may be aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, etc.; cyclic or noncyclic aliphatic hydrocarbons such as chloroform, carbon tetrachloride, dichloromethane, trichloroethane, n-hexane, cyclohexane, etc.; ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, etc.; ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, etc.; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, etc.; aprotic polar solvents such as dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, sulfolane, etc. The base may be inorganic or organic. The inorganic base may be an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc.; alkali metal or alkaline earth metal carbonate such as calcium carbonate, etc.; alkali metal hydride such as sodium hydride; or alkali metal. The organic base may be pyridine, triethylamine, etc. The reaction temperature is usually -30 to $\pm 100^{\circ}\text{C}$, preferably 0-60°C, at a reaction time of 1-24 h, preferably 1-10 h.

[0031]

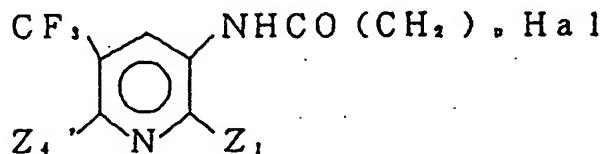
In reaction (A), the reaction with HOOCR¹ should be carried out in the presence of dehydration condensation agents, such as dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-carbonyldiimidazole, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, etc.

[0032]

In the compounds obtained by reaction (A), e.g., in the following compounds, the halogen atom in X_a can react with the nitrogen atom neighboring the X_a to form a heterocyclic ring.

[0033]

Structure 23.



[0034]

(in the formula, Z_1 , Z_4' , and Hal are as defined above, and p is 3 or 4). The starting materials for reaction (C) can be manufactured by the above reaction (A). Reaction (C) may be carried out using metal hydrides such as aluminum sodium hydride, lithium aluminum hydride, tetra-n-butylammonium borohydride, etc., using diborane, or by catalytic hydrogenation in the presence of palladium or nickel catalysts. The solvents that can be used in the reduction reaction may be selected according to the reduction methods used, but normally using alcohols such as methanol, ethanol, propanol, etc.; ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, etc.; and aliphatic hydrocarbons such as chloroform, carbon tetrachloride, methylene chloride, etc. The reaction temperature is usually 0-100°C with a reaction time of 1-24 h.

[0035]

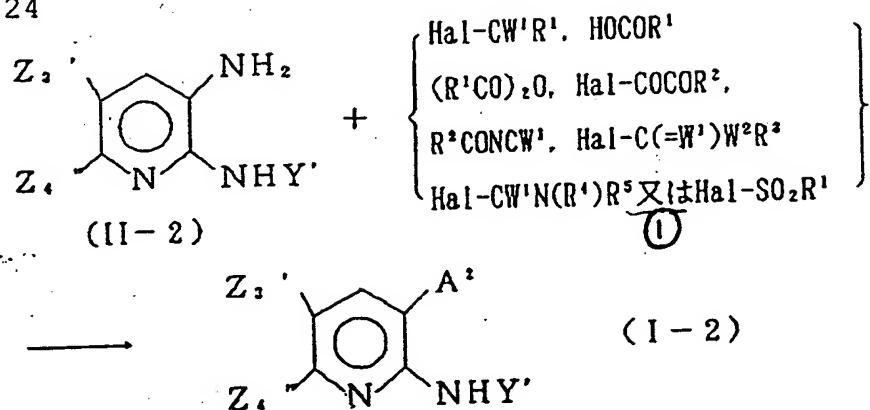
The compounds represented by general formula (I-2) can be manufactured by, e.g., reaction (D).

[0036]

Reaction (D)

[0037]

Structure 24



Key: 1 Or

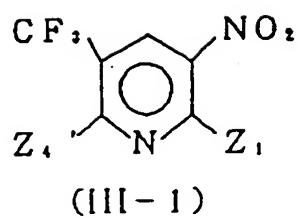
(in the formulas, A^2 , Y' , Z_3' , Z_4'' , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W^1 , W^2 , and Hal are as defined above). Reaction (D) can be carried out similarly to reaction (A). The compounds represented by general formula (II-1) or (II-2) can be prepared by reaction (E).

[0038]

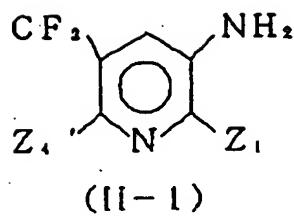
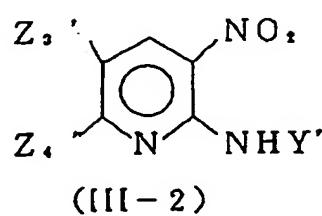
Reaction (E)

[0039]

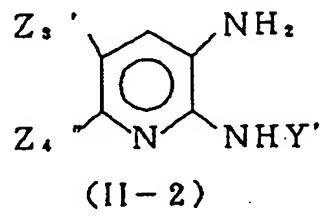
Structure 25



①又は



→ 又は ①



Key: 1 Or

[0040]

(in the formula, Y' , Z_1 , Z_3' , Z_4' , and Z_4'' are as defined above). The reduction reaction of reaction (E) may be carried out using iron or zinc and an acid such as hydrochloric acid or acetic acid; using hydrosulfide, potassium hydrosulfide, sodium sulfide, potassium sulfide, or sodium hydrosulfite; or by catalytic hydrogenation in the presence of a palladium or nickel catalyst. The solvents used in the reduction reaction can be chosen taking the reduction method into account; in general, the solvents include alcohols such as methanol, ethanol, propanol, etc.;

water, acetic acid, ethyl acetate, dioxane, tetrahydofuran, acetonitrile, etc. The reaction temperature is usually 0-100°C for 1-24 h.

[0041]

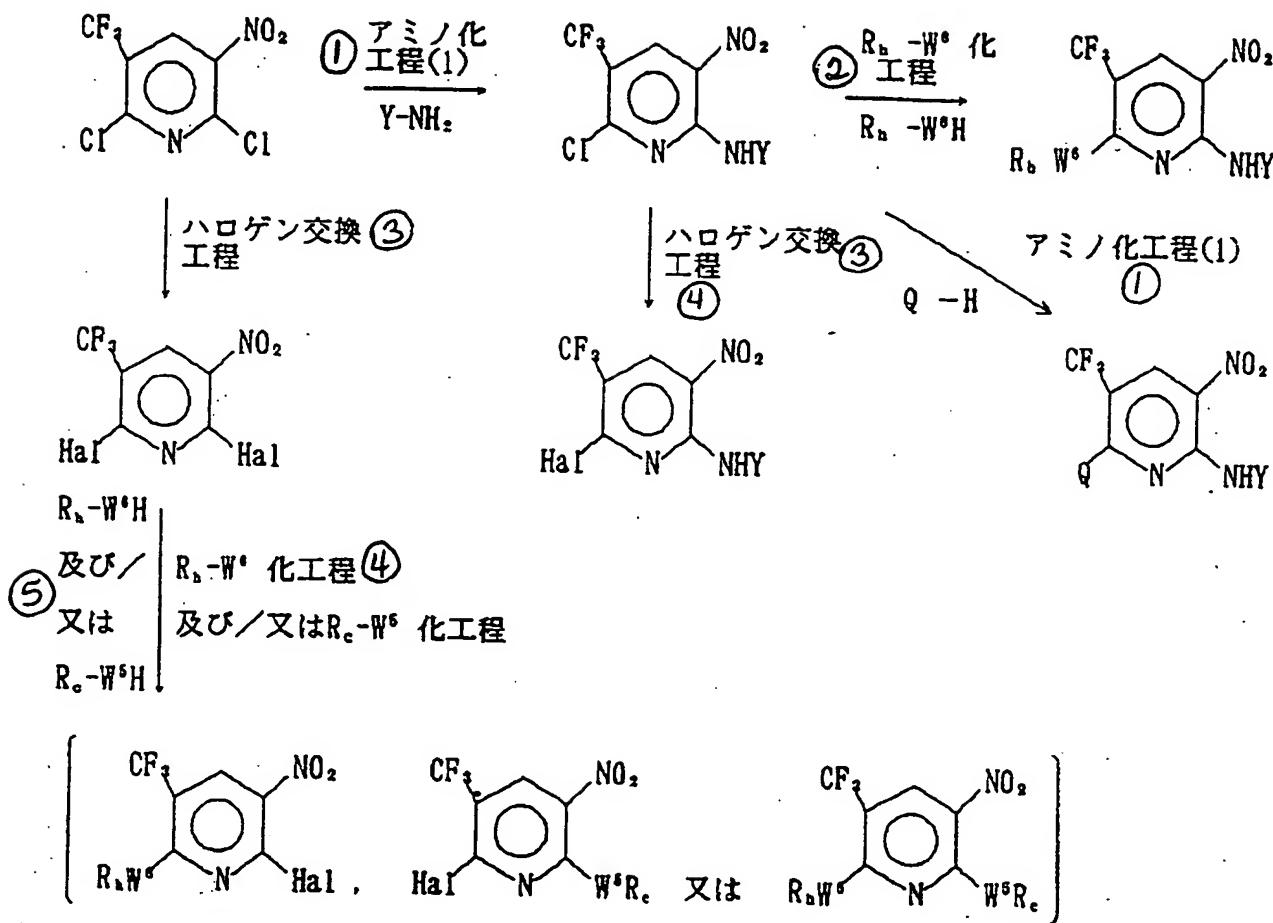
The compounds represented by general formula (III-1) or (III-2) can be prepared by the following reactions (F)-(P).

[0042]

Reaction (F)

[0043]

Structure 26



Key: 1 Amination process
 2 R_h-W^6 process
 3 Halogen exchange process
 4 R_h-W^6 process and/or R_c-W^5 process
 5 R_h-W^6H and/or R_c-W^5H

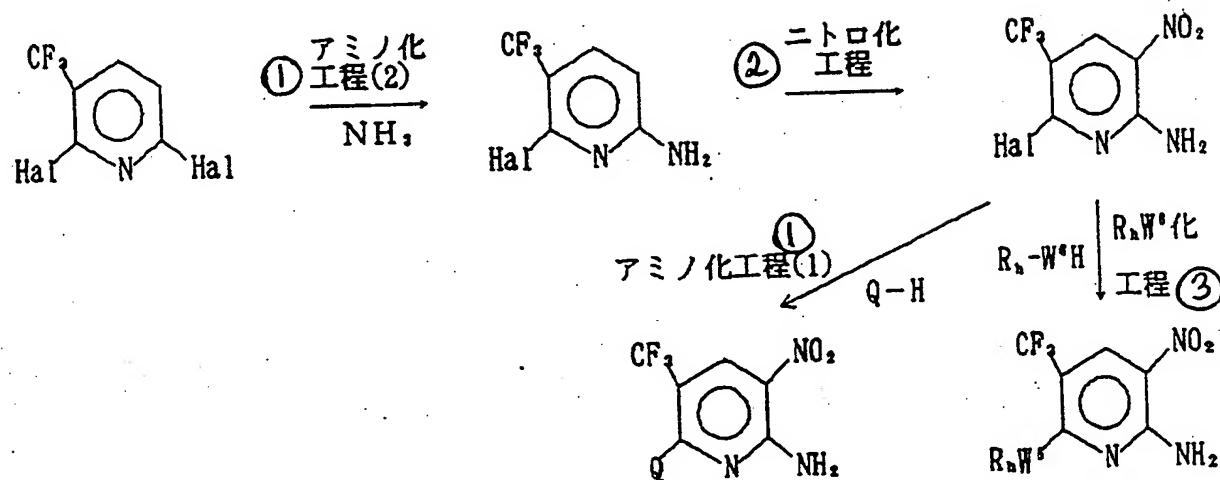
(In the formula, Y, R_c , R_h , Hal, W^5 , and W^6 are as defined above; Q represents an $-NHSO_2R_i$ group, $-NHR_j$ group, or piperazinyl group).

[0044]

Reaction (G)

[0045]

Structure 27



Key: 1 Amination process
 2 Nitration process
 3 Process

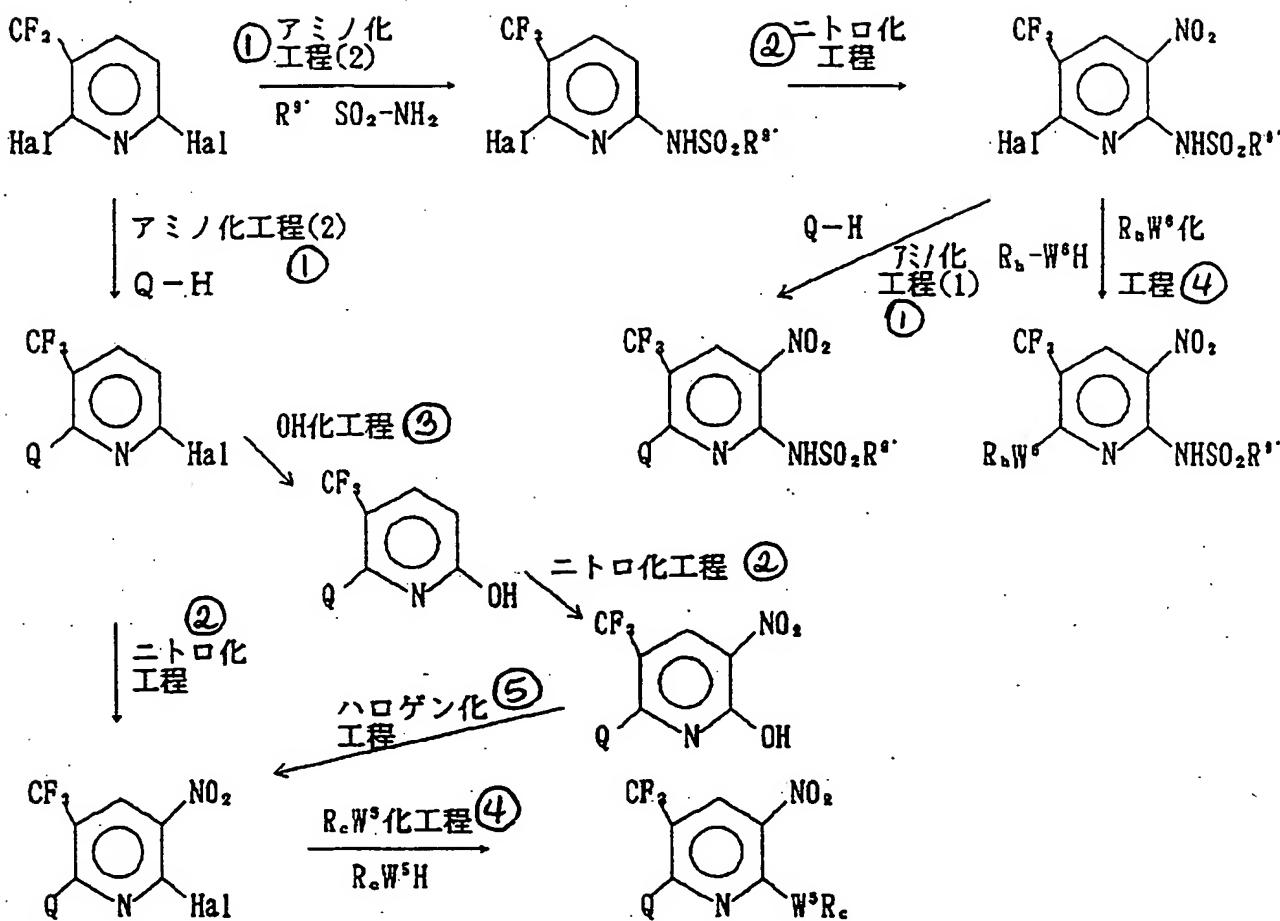
(in the formula, R_h , W^6 , Hal, and Q are as defined above).

[0046]

Reaction (H)

[0047]

Structure 28



Key: 1 Amination process
 2 Nitration process
 3 OH process
 4 Process
 5 Halogenation process

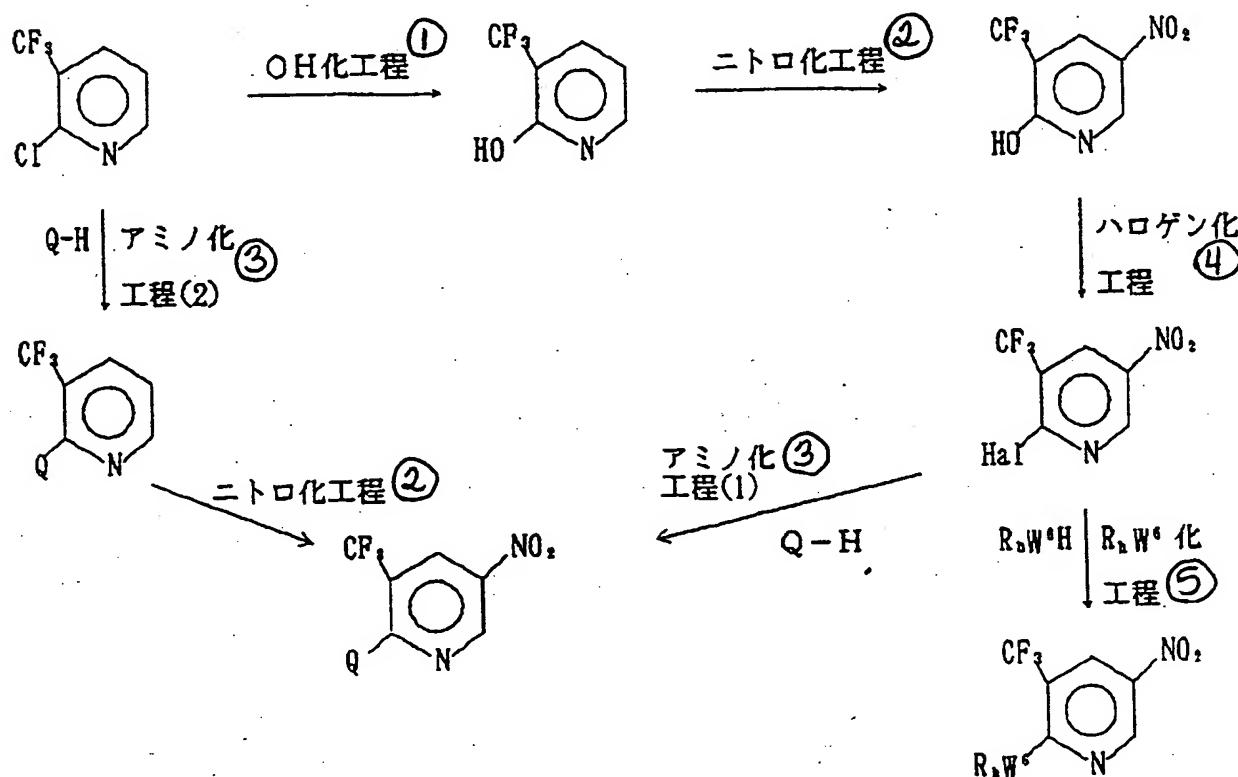
(in the formula, R_c , R_h , Hal, W^5 , W^6 , and Q are as defined above; R^9' represents a substituted or unsubstituted alkyl group, substituted or unsubstituted alkenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted cycloalkenyl group).

[0048]

Reaction I

[0049]

Structure 29



Key: 1 OH process
 2 Nitration process
 3 Amination process
 4 Halogenation process
 5 Process

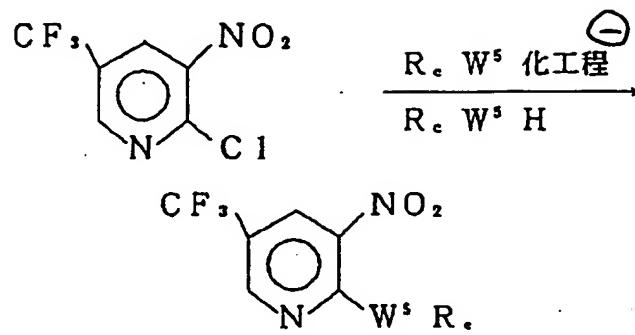
(in the formula, R_h , Hal, W^5 , and Q are as defined above).

[0050]

Reaction (J)

[0051]

Structure 30



Key: 1 Process

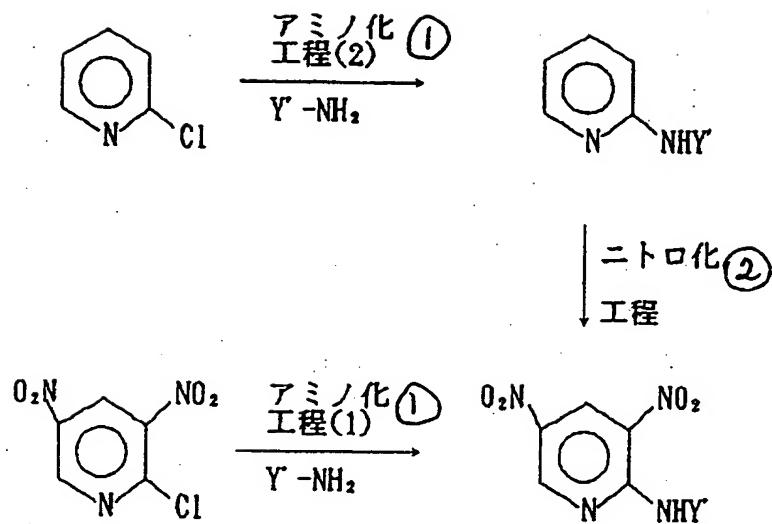
(In the formula, R_c and W^5 are as defined above).

[0052]

Reaction (K)

[0053]

Structure 31



Key: 1 Amination process
 2 Nitration process

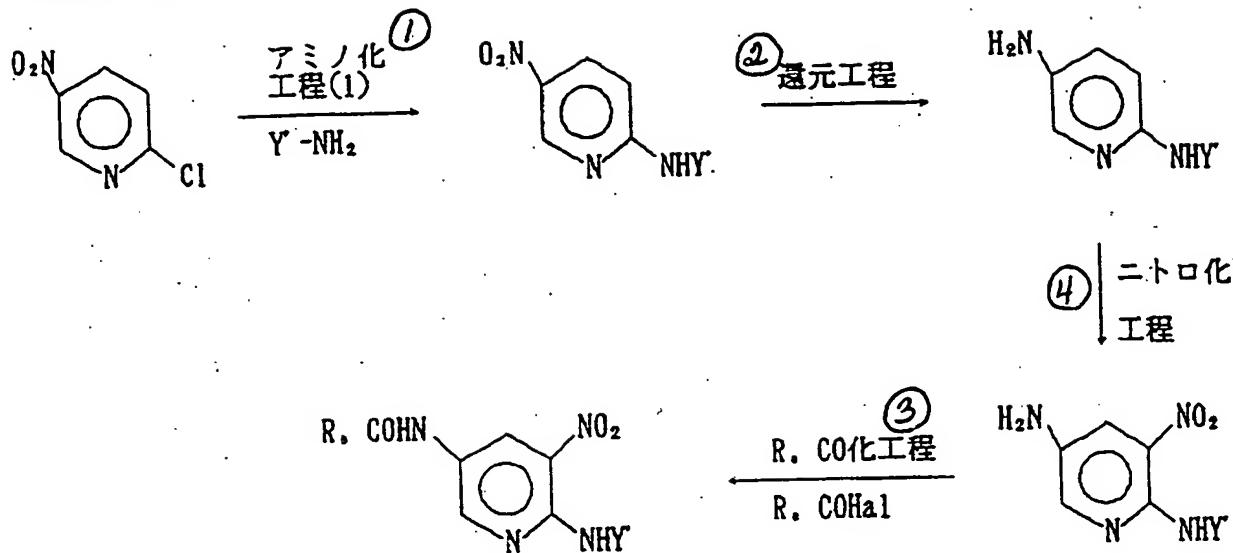
(in the formula, Y' is as defined above).

[0054]

Reaction (L)

[0055]

Structure 32



Key:

- 1 Amination process
- 2 Reduction process
- 3 Process
- 4 Nitration process

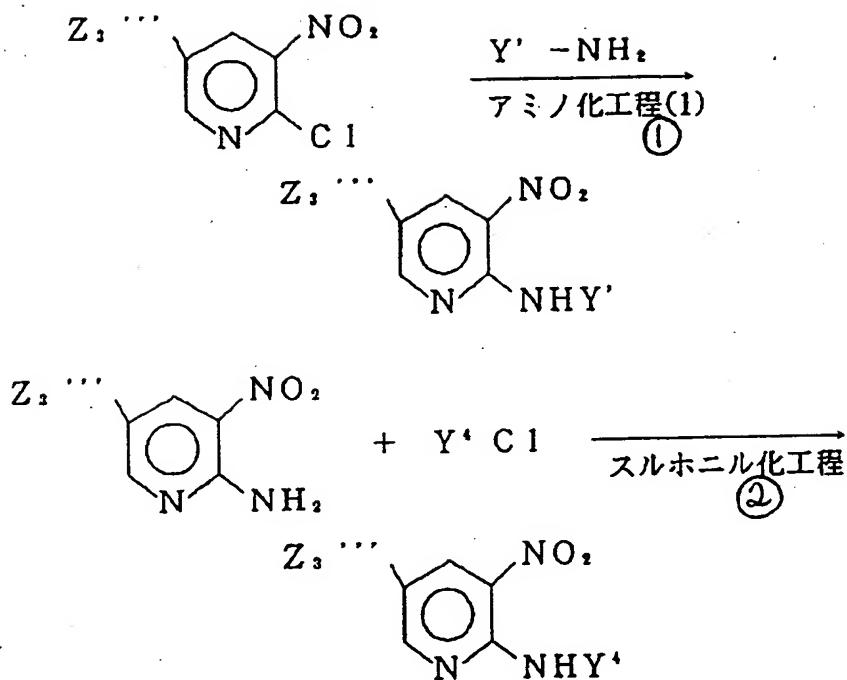
(in the formula, Y' , $\text{R. COH}_{\text{Hal}}$ are as defined above)

[0056]

Reaction (M)

[0057]

Structure 33



Key: 1 Amination process
 2 Sulfonylation process

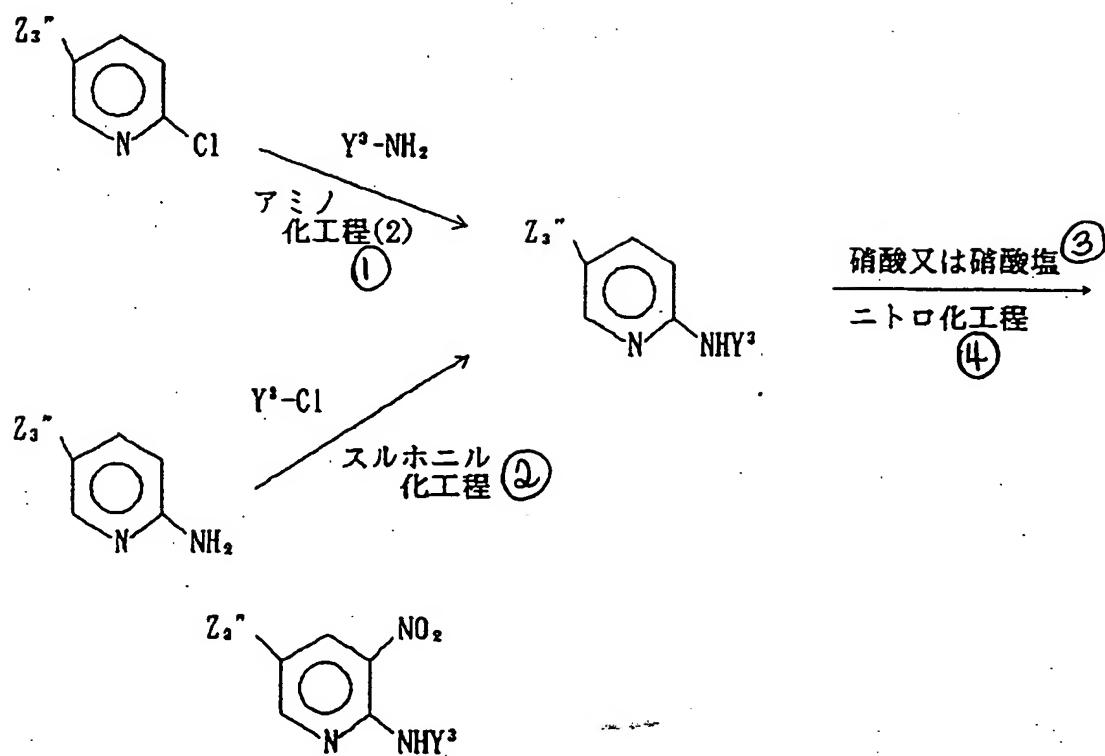
(in the formula, Z₃'' represents a halogen atom, -COR₉ group, or alkyl group; Y⁴ represents a -SO₂R⁹ group, -SO₂OR¹⁰ group, or -SO₂N(R¹¹)R¹² group; Y', R₉, R⁹, R¹⁰, R¹¹, and R¹² are as defined above).

[0058]

Reaction (N)

[0059]

Structure 34



Key

- 1 Amination reaction
- 2 Sulfonylation
- 3 Nitric acid or salt
- 4 Nitration process

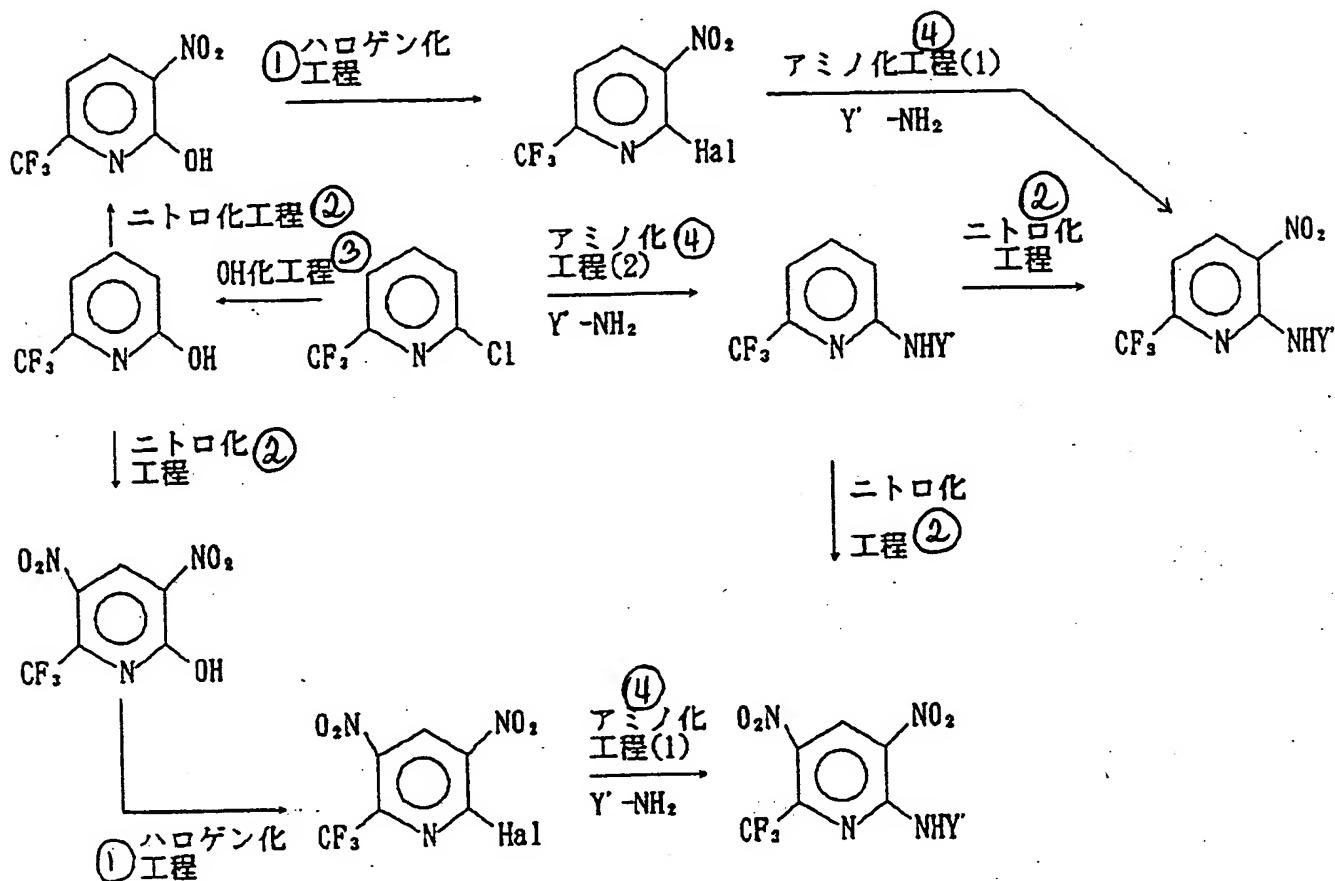
(in the formula, Z_3'' represents a halogen atom, cyano group, $-\text{COR}_g$ group, or alkyl group; Y^3 represents a $-\text{SO}_2\text{R}^9$ group; R^9 represents a substituted or unsubstituted alkyl group substituted or unsubstituted alkenyl group, substituted or unsubstituted cycloalkyl group, or substituted or unsubstituted cycloalkenyl group; R_g is as defined above).

[0060]

Reaction (O)

[0061]

Structure 35



Key: 1 Halogenation process
 2 Nitration process
 3 OH process
 4 Amination process

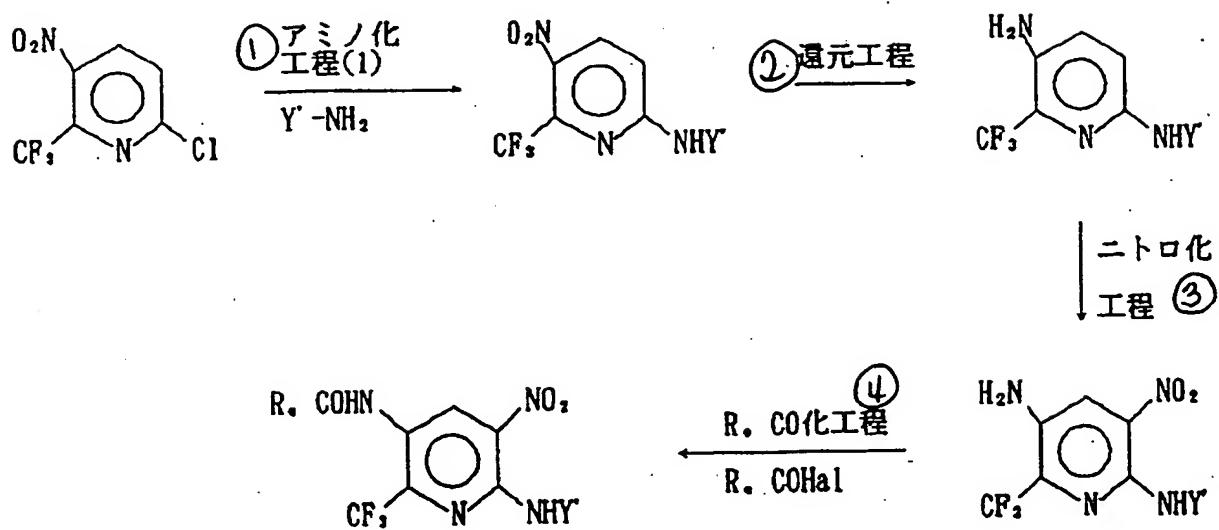
(in the formula, Y' and Hal are as defined above).

[0062]

Reaction (P)

[0063]

Structure 36



Key: 1 Amination process
 2 Reduction process

3 Nitration process
4 Process

(in the formula, Y' and R_e are as defined above).

[0064]

The amination process (1) of reaction (F), (G) (H), (I), (K), (L), (M), (O), or (P) is carried out in a usual solvent, if needed, in the presence of a base. The solvents may be aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, etc.; cyclic or noncyclic aliphatic hydrocarbons such as chloroform, carbon tetrachloride, dichloromethane, trichloroethane, n-hexane, cyclohexane, etc.; ethers such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, etc.; nitriles such as acetonitrile, propionitrile, etc.; aprotic polar solvents such as dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, sulfolane, etc. The base may be those used in reactions (A) and (B). The reaction temperature is usually -30 to $\pm 100^{\circ}\text{C}$ at a reaction time of 1-24 h.

[0065]

The halogen exchange process of above-mentioned reaction (F) is usually carried out in an alkali halide such as potassium flouride or sodium iodide along with cesium flouride. The solvents may be acetone, 2-butanol, ethylene glycol, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, sulfolane, acetonitrile, dimethyl sulfone, acetamide, etc. The reaction temperature is usually room

temperature to 200°C, at a reaction time of 1-12 h, or a hydrogen halide may be used.

[0066]

The R_nW^6 and R_cW^5 processes of reactions (F), (G), (H), (I) and (J) are carried out in the usual solvents in the presence of a base. The solvents may be dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, tetrahydrofuran, acetone, 2-butanol, etc., with a base such as sodium amide, potassium carbonate, triethylamine, sodium hydroxide, sodium hydride, sodium, etc. The reaction temperature is usually 0-100°C with a reaction time of usually 1-10 h.

[0067]

The amination process (2) of reaction (G), (H), (I), (K), (N) and (O) is carried out in the usual solvents in the presence of a base. The solvents may be aprotic polar solvents such as dimethylacetamide, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone, and dimethyl sulfoxide. The base may be inorganic, e.g., alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc., alkali metal carbonates, such as potassium carbonate, sodium carbonate, etc. The reaction temperature is usually 80-150°C with a reaction time of 1-10 h.

[0068]

The nitration process of reactions (G), (H), (I), (K), (L), (N), (O), and (P) is carried out in the usual solvents in the

presence of nitric acid or nitrate salts, such as sodium nitrate or potassium nitrate. The solvent may be sulfuric acid, acetic acid, acetic anhydride, trifluoroacetic acid, etc. The reaction temperature is usually 50-120°C with a reaction time of 1-10 h.

[0069]

The halogenation reaction of reactions (H), (I), and (O) is carried out by reacting with excess halogenation agent such as thionyl halides, phosphorus halides, etc., at a reaction temperature of usually 50-120°C for 1-10 h.

[0070]

The OH process of reaction (H), (I), and (O) is carried out in the usual solvents in the presence of a base. Such solvents may be alcohols such as methanol, ethanol, isopropyl alcohol, tert-butanol, etc., and the base may be an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, etc. The reaction temperature is usually room temperature to 100°C with a reaction time of 1-10 h.

[0071]

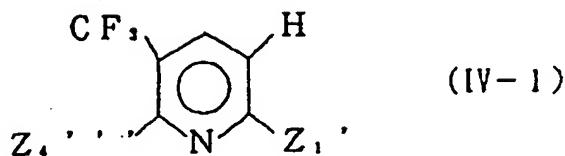
The ReCO process of reactions (L) and (P) is carried out similarly as in reaction (A), and the reduction process of reactions (L) and (P) is carried out similarly as in reaction (E). The sulfonylation process of reaction (M) or (N) is carried out similarly as in reaction (A).

[0072]

In reactions (H) and (I), the following compounds represented by general formula (IV-1) are novel:

[0073]

Structure 37



(in the formula, Z_1' and Z_4''' are as defined above, provided that when Z_4''' is a halogen atom or $-W^6R_h$ group, Z_1' is a $-NHY'$ group).

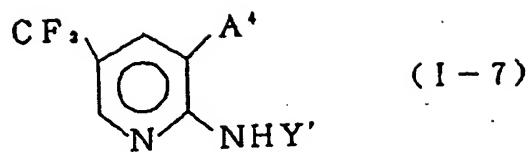
[0074]

The compounds represented by general formula (I-3) can be prepared by the above reactions (F)-(J) and (E). The compounds represented by general formula (I-7) have been disclosed as intermediates for the diaminotrifluoromethylpyridine derivatives having phospholipase A₂ inhibitors in European Patent Disclosure No. 465913.

[0075]

General formula (I-7),

Structure 38



(in the formula, A^4 and Y' are as defined above).

[0076]

The compounds represented by general formula (I) but not included in the compounds of general formula (I-1), (I-2), (I-3), or (I-7) are known compounds or can be prepared from known compounds by reactions (A)-(P).

[0077]

Next, detailed synthesis examples of the compounds of the present invention are illustrated, although the present invention is not limited to such examples.

[0078]

Synthesis Example 1

Synthesis of N-(6-chloro-2-ethylsulfonylamoно-5-trifluoromethyl-3-pyridyl)cyclohexanecarboxamide (Compound No. 4)

(1) A solution of 25.0 g of 2,6-dichloro-3-trifluoromethylpyridine and 18.95 g of ethanesulfonamide in 250 mL of dimethyl sulfoxide was treated with 39.93 g of anhydrous potassium carbonate; the resulting mixture was heated at 120-130°C for 7 h, poured into 1 L of water, and mixed with 500 mL of ether, then the aqueous layer was separated, and acidified with concentrated hydrochloric acid. The crystals formed were filtered out and dried to obtain 25.54 g of N-(6-chloro-3-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide and N-(6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide in a 2:1 ratio. Separation and purification of 10.0 g of this mixture by silica gel column chromatography gave 5.64 g of N-(6-chloro-3-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 113-114°C, (Intermediate No. 1) and 3.05 g of N-(6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 167-169°C (Intermediate No. 2).

[0079]

(2) A mixture of 4.47 g of the N-(6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in the above process (1) and 15 mL of acetic acid was heated at 80°C to obtain a uniform solution, which was heated to 100-110°C, treated 2.28 mL of fuming nitric acid (94%) dropwise, heated at the same

temperature for 7 h, cooled to 80°C, and poured into 100 mL of iced water. The crystals formed were filtered out and dried to obtain 3.78 g of N-(6-chloro-3-nitro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide (Compound No. 9), m.p. 198-199°C.

[0080]

(3) A mixture of 1.0 g of the N-(6-chloro-3-nitro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in (2) above and 15 mL of acetic acid was heated at 60°C to obtain a uniform solution, which was then treated at the same temperature with 0.67 g of reduced iron in small portions and allowed to react for 1 h, treated with 5 mL of water, filtered, poured into 8 mL of iced water, and treated with a 30% sodium hydroxide aqueous solution to reach pH 5. The crystals deposited were filtered out, washed with water, and dried to obtain 0.81 g of N-(3-amino-6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide (Compound No. 102), m.p. 180-182°C.

[0081]

(4) In 7 mL of tetrahydrofuran, 0.50 g of the of N-(3-amino-6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in (3) above was dissolved at room temperature; the resulting solution was treated with 0.28 g of cyclohexylcarbonyl chloride dropwise, allowed to react overnight, concentrated in vacuo, and washed with ether to obtain 0.57 g of the desired product, m.p. 211-212°C.

[0082]

Synthesis Example 2

Synthesis of N-[2-(2,4-difluorophenoxy)-5-trifluoromethyl-3-pyridyl]ethanesulfonamide (Compound No. 10)

(1) In 20 mL of anhydrous acetone, 2.5 g of 2-chloro-5-trifluoromethyl-3-nitropyridine and 1.3 g of 2,4-difluorophenol were dissolved, followed by adding 1.4 g of anhydrous potassium carbonate at room temperature, heating under reflux for 3 h, cooling, extracting with 100 mL of methylene chloride, washing twice with water, drying the extract layer over anhydrous sodium sulfate, distilling off the methylene chloride, and running column chromatography of the oil obtained, using a mixed solvent (hexane: ethyl acetate = 3:1), to obtain 3.4 g of 2-(2,4-difluorophenoxy)-3-nitro-5-trifluoromethylpyridine, m.p. 66-68°C.

[0083]

(2) A stirred solution of 20.9 g of sodium hydrosulfite in 200 mL of water was treated in (1) above of 2-(2,4-difluorophenoxy)-3-nitro-5-trifluoromethylpyridine dissolved in tetrahydrofuran over a period of 10 min, followed by stirring the resulting mixture at room temperature for 3 h, saturating with salt, and adding 200 mL of tetrahydrofuran for extraction. The extracted layer was washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo to obtain 2.0 g of 3-amino-2-(2,4-difluorophenoxy)-5-trifluoromethylpyridine (Compound No. 146), m.p. 78-81°C.

[0084]

(3) A solution of 0.58 g of the 3-amino-2-(2,4-difluorophenoxy)-5-trifluoromethylpyridine obtained in (2) above, in 5 mL of pyridine, under ice cooling, was treated dropwise with 0.28 g of ethanesulfonyl chloride, stirred at room temperature for 1 h, heated under reflux for 2 h, allowed to cool, poured into 100 mL of dilute hydrochloric acid, and extracted with 50 mL of methylene chloride. The extracted layer was washed with dilute hydrochloric acid twice, dried, and vacuum-distilled to remove the methylene chloride to obtain 0.46 g of an oil, which was subjected to column chromatography using a mixed solvent (hexane:ethyl acetate = 4:1) to obtain 0.20 g of the desired product, m.p. 75-77°C.

[0085]

Synthesis Example 3

Synthesis of N-(2-ethylsulfonylamino-5-trifluoromethyl-3-pyridyl)benzenesulfonamide (Compound No. 14)

(1) An ice-cooled solution of 3.1 g of ethanesulfonamide in 50 mL of anhydrous tetrahydrofuran was treated with 1.2 g of 60% sodium hydride, heated under reflux for 1 h, allowed to cool, treated with 5.0 g of 2-chloro-3-nitro-5-trifluoromethylpyridine, heated under reflux for 7 h, poured into 200 mL of water, and washed with ether. The aqueous layer was slightly acidified with dilute hydrochloric acid; the crystals formed were filtered out

and dried to give 3.6 g of N-(3-nitro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 160-163°C.

[0086]

(2) A solution of 1.5 g of the of N-(3-nitro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in process (1) above in 30 mL of methanol was mixed with 0.2 g of 5% palladium/carbon and stirred under hydrogen pressure overnight for reduction, filtered from the 5% palladium/carbon, and freed from the solvent by distillation. The crystals obtained were washed with n-hexane and dried to obtain 1.2 g of N-(3-amino-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 118-120°C.

[0087]

A solution of 1.0 g of the N-(3-amino-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in process (2) above in 2 mL of pyridine was treated with 0.72 g of benzenesulfonyl chloride dropwise at room temperature, allowed to react for 2.5 h at the same temperature, diluted with methylene chloride, and washed with dilute hydrochloric acid, then the organic layer was washed with a saturated salt solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and freed from the organic solvent by vacuum distillation. The crystals obtained were washed with ether to obtain 0.69 g of the desired product, m.p. 158-159°C.

[0088]

Synthesis Example 4

Synthesis of N-(5-bromo-2-ethylsulfonylamino-3-pyridyl)cyclohexanecarboxamide (Compound No. 76).

(1) Under ice cooling, a solution of 25.9 g of 5-bromo-2-aminopyridine in 100 mL of pyridine was treated with 23.1 g of ethanesulfonyl chloride dropwise, allowed to react overnight, poured into water, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated salt solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and freed from the solvent by vacuum distillation. The crystals obtained were purified by silica gel column chromatography (eluent: n-hexane/ethyl acetate = 1/1) to obtain 31.0 g of N-(5-bromo-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 154-155°C.

[0089]

(2) A mixture of 13.25 g of the N-(5-bromo-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in process (1) above and 70 mL of acetic acid was heated at 85°C to obtain a uniform solution, which was then treated with 9.45 g of fuming nitric acid at the same temperature dropwise over a period of 10 min, allowed to react at the same temperature for 2 h, allowed to cool to room temperature, and poured into iced water. The crystals formed were filtered out, washed with water, dried, and purified by silica gel column chromatography (eluent: methylene chloride) to obtain

7.58 g of N-(5-bromo-3-nitro-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 131-132°C.

[0090]

(3) A mixture of 7.58 g of the N-(5-bromo-3-nitro-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in process (2) above and 75 mL of acetic acid was heated at 60°C to obtain a uniform solution, which was then treated with 1.37 g of reduced iron 4 times at 15 min intervals, allowed to react at the same temperature for 1 h 15 min, treated with 30 mL of water, and filtered. The filtration residue was washed with 20 mL of water. The filtrate and washing were combined, poured into 150 mL of iced water, and treated with 100 mL of a 30% aqueous sodium hydroxide solution. The crystals formed were filtered out, washed with water, and dried to obtain 6.14 g of N-(3-amino-5-bromo-2-pyridyl)ethanesulfonamide, m.p. 167-168°C.

[0091]

(4) A solution of 0.98 g of the N-(3-amino-5-bromo-2-pyridyl)ethanesulfonamide obtained in process (3) above in 20 mL of tetrahydrofuran was treated with 0.56 g of cyclohexanecarbonyl chloride dropwise at room temperature, allowed to react for 4 h at the same temperature, and freed from the solvent by vacuum distillation. The crystals formed were purified by column chromatography (eluent: methylene chloride/ethyl acetate = 95/5) to obtain 1.33 g of the desired product, m.p. 140-141°C.

[0092]

Synthesis Example 5

Synthesis of N-(6-chloro-2-methylsulfonylamino-5-trifluoromethyl-3-pyridyl)cyclohexanecarboxamide (Compound No. 3)

(1) A solution of 33.03 g of methanesulfonamide and 50.0 g of 2,6-dichloro-3-trifluoromethylpyridine in 500 mL of dimethyl sulfoxide was treated with 79.86 g of anhydrous potassium carbonate; the resulting solution was heated at 120-130°C for 7 h, poured into 1.5 L of water, and extracted with 500 mL of ether. The aqueous layer was separated and acidified with concentrated sulfuric acid, and the crystals formed were filtered out and dried to obtain 53.89 g of a mixture of N-(6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide and N-(6-chloro-3-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide. This mixture was taken in 270 mL of dichloromethane, and the insoluble portion was collected as 24.85 g of N-(6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide, m.p. 145°C (Intermediate No. 5).

[0093]

(2) A solution of 15.0 g of the N-(6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide obtained in process (1) above in 75 mL of acetic acid was heated at 100-110°C, treated with 8.1 mL of fuming nitric acid (94%) dropwise at the same temperature for 3 h, allowed to react at the same temperature for 7 h after adding another 3 mL of fuming nitric acid (94%), and allowed to cool to room temperature; the crystals

formed were filtered out and dried to obtain 4.01 g of N-(6-chloro-3-nitro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide, m.p. 188°C (Compound No. 92).

[0094]

(3) A uniform solution was obtained by heating 4.0 g of the N-(6-chloro-3-nitro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide obtained in process (2) above and 40 mL of acetic acid at 60°C, treated with 2.8 g of reduced iron in small portions, allowed to react for 1 h, treated with 20 mL of water, and filtered. The filtrate was poured into 32 mL of iced water, then treated with a 30% sodium hydroxide aqueous solution to reach pH 5. The crystals formed were filtered out, washed with water, and dried to obtain 2.9 g of N-(3-amino-6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide, m.p. 245°C (decomp.) (Compound No. 97).

[0095]

(4) A solution of 2.0 g of the N-(3-amino-6-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyl)methanesulfonamide obtained in process (2) above in 40 mL of tetrahydrofuran was treated at room temperature with 1.12 g of cyclohexanesulfonyl chloride dropwise, allowed to react for 8 h, and poured into 400 mL of iced water; the crystals formed were filtered out, dried, and washed with ether to obtain 2.48 g of the desired product, m.p. 211°C.

[0096]

Synthesis Example 6

Synthesis of N-(2-(4-fluorophenylthio)-5-trifluoromethyl-3-pyridyl)benzenesulfonamide (Compound No. 42)

(1) A solution of 5.0 g of 2-chloro-3-nitro-5-trifluoromethylpyridine and 3.11 g of 4-fluorothiophenol in 50 mL of acetone was treated with 3.35 g of anhydrous potassium carbonate, heated under reflux for 5 h, freed from the solvent by vacuum distillation, and extracted with 100 mL of ether. The extracted layer was washed, dried over anhydrous sodium sulfate, and freed from the solvent by vacuum distillation. The residue was subjected to silica gel column chromatography; from the hexane:dichloromethane = 9:1 fraction, 5.63 g of 2-(4-fluorophenylthio)-3-nitro-5-trifluoromethylpyridine, m.p. 66-69°C, were obtained.

[0097]

(2) A mixture made from 5.0 g of the 2-(4-fluorophenylthio)-3-nitro-5-trifluoromethylpyridine obtained from process (1) above and 50 mL of acetic acid was heated to 60°C, treated with 3.51 g of reduced iron in small portions at the same temperature, allowed to react for 1 h, treated with 150 mL of ethyl acetate, and filtered, then the filtrate mixed with water. The organic layer was separated, washed with water, dried, and freed from the solvent by vacuum distillation; the residue was subjected to silica gel column chromatography. From the hexane:ethyl acetate =

4:1 fraction, 3.91 g of 3-amino-2-(4-fluorophenylthio)-5-trifluoromethylpyridine, m.p. 93-95°C, were obtained.

[0098]

(3) A solution of 0.7 g of the 3-amino-2-(4-fluorophenylthio)-5-trifluoromethylpyridine obtained in process (2) above in 5 mL of pyridine under ice cooling was treated with 0.94 g of benzenesulfonyl chloride dropwise, allowed to react overnight, and treated with 100 mL of dichloromethane and 50 mL of dilute hydrochloric acid for extraction. The organic layer was dried, then freed from the solvent by distillation. The residue was dissolved in 100 mL of ethanol, treated with 0.55 g of crushed potassium hydroxide, allowed to react at room temperature for 2 h, and freed from ethanol by distillation. The residue was treated with 50 mL of water, acidified with dilute hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, then freed from the solvent by vacuum distillation; the residue was subjected to silica gel column chromatography. From the hexane:ethyl acetate = 4:1 fraction, 0.97 g of the desired product, m.p. 78-82°C, was obtained.

[0099]

Representative examples of the compounds of general formula (IV-1) used in the manufacture of the compounds of general formulas (I-1) and (I-3) are given in Table I. Representative examples of the compounds of general formula (IV-2) used in the manufacture of the compounds of general formula (I-2) are given

in Table II. Representative examples of the compound used in the manufacture of other compounds of general formula (I) are given in Table III.

[0100]

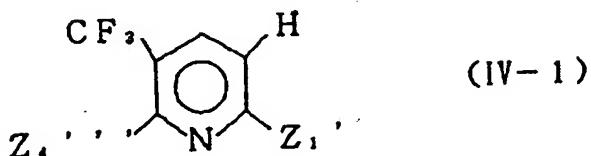


Table I

| (1) 中間体 No. | Z ₁ | Z ₄ | (2) 融点 (°C) |
|-------------|--|--|-------------|
| 1 | C1 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 113~114 |
| 2 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C1 | 167~169 |
| 3 | H | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 79~82 |
| 4 | C1 | -NHSO ₂ CH ₃ | 149 |
| 5 | -NHSO ₂ CH ₃ | C1 | 145 |

Key: 1 Intermediate
 2 M.p.

[0101]

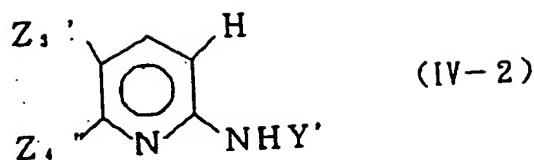


Table II

| ① 中間体 No. | Y' | Z ₁ | Z ₂ | ② 融点 (°C) |
|-----------|--|-----------------|-----------------|-----------|
| 6 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | Br | H | 154~155 |
| 7 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | Cl | H | - |
| 8 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | I | H | 176~178 |
| 9 | -SO ₂ CH ₃ | H | CF ₃ | 122~123 |
| 10 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | NO ₂ | H | - |
| 11 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | NH ₂ | H | - |
| 12 | -SO ₂ C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 104~104.5 |
| 13 | -SO ₂ CH ₃ | Br | H | 193~196 |

Key: 1 Intermediate
 2 M.p.

[0102]

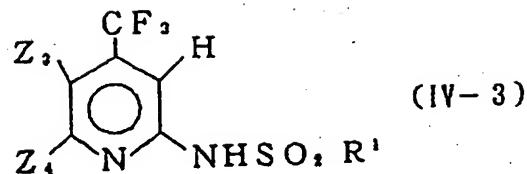


Table III

| (1) 中間体 No. | R ¹ | Z ₃ | Z ₄ | (2) 融点 (°C) |
|-------------|-----------------------------------|-----------------|---|-------------|
| 1 4 | C ₂ H ₅ | H | H | 140~141 |
| 1 5 | C ₂ H ₅ | CF ₃ | H | 174~176 |
| 1 6 | C ₂ H ₅ | CN | NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 201~202 |
| 1 7 | C ₂ H ₅ | NO ₂ | H | 207~208 |
| 1 8 | CH ₃ | CF ₃ | H | 164~165 |
| 1 9 | Ph | CF ₃ | H | 163~166 |
| 2 0 | C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 91~93 |
| 2 1 | Ph(2-NO ₂) | H | CF ₃ | 165~168 |
| 2 2 | CF ₃ | CF ₃ | H | 173~175 |
| 2 3 | iso-C ₃ H ₇ | CF ₃ | H | 167~169 |
| 2 4 | Ph(2-NH ₂) | CF ₃ | H | 140~146 |
| 2 5 | CF ₃ | H | Br | 71~72 |
| 2 6 | 2-ナフチル | CF ₃ | H | 194~195 |
| 2 7 | n-C ₂ H ₇ | CF ₃ | H | 145~147 |

Key: 1 Intermediate
2 M.p.
3 Naphthyl

[0103]

Specific examples of the compounds of formula (I-1) included in general formula (I) are given in Table IV, specific examples of the compounds of general formula (I-2) are given in Table V, specific examples of the compounds of general formula (I-3) are given in Table VI, specific examples of the compounds of general formula (I-7) are given in Table VII, and specific examples of the compounds of general formula (I), but not general formulas (I-1), (I-2), (I-3) and (I-7), are given in Table VIII.

[0104]

In the tables, Ph represents a phenyl group and () following Ph is for the substituent and its position.

[0105]

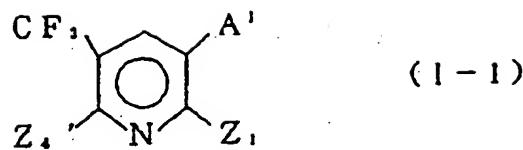


Table IV

| ① | 化合物 No. | A' | Z1 | Z2 | 融点 (°C) | ② |
|---|---------|--|--|------------------------------------|-----------|---|
| | 1 | -NHCO-シクロヘキシル | -OCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | 223 ~ 225 | |
| | 2 | -NHCOCF ₂ CF ₃ | C 1 | -NHSO ₂ CH ₃ | 228 ~ 230 | |
| | 3 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 211 | |
| | 4 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | 211 ~ 212 | |
| | 5 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ CH ₃ | OCH ₃ | 206 ~ 207 | |
| | 6 | -NHCOPh(4-F) | -OCH ₃ | H | 180 ~ 182 | |
| | 7 | -NHSO ₂ CH ₃ | -NHCOCF ₂ CF ₃ | H | 170 ~ 175 | |
| | 8 | -NHSO ₂ CH ₃ | -NH ₂ | H | 240 ~ 255 | |
| | 9 | -NHSO ₂ CH ₃ | -O-シクロヘキシル ③ | H | (油状物) ④ | |
| | 10 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 75 ~ 77 | |
| | 11 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh | H | 72 ~ 76 | |
| | 12 | -NHSO ₂ CH ₃ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 88 ~ 90 | |
| | 13 | -NHSO ₂ Ph(2-NO ₂) | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 126 ~ 127 | |
| | 14 | -NHSO ₂ Ph | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 158 ~ 159 | |
| | 15 | -NHSO ₂ Ph(4-Me) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 140 ~ 141 | |
| | 16 | -NHSO ₂ Ph(4-Cl) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 158 ~ 160 | |
| | 17 | -NHCOOCH ₃ | H | H | 132 ~ 134 | |
| | 18 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | 105 ~ 106 | |

[0106]

Table V

| (1) | 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₂ | 融点 (°C) | (2) |
|-----|---------|--|--|-------------------|-----------|-----|
| | 1 9 | -NHCOOCH ₂ CH=CH ₂ | H | H | 92 ~ 93 | |
| | 2 0 | -NHCOOCH ₂ Ph | H | H | 122 ~ 125 | |
| | 2 1 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | F | - | |
| | 2 2 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OH | - | |
| | 2 3 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | NHCH ₃ | - | |
| | 2 4 | -NHCO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 1-エベニジル | - | |
| | 2 5 | -NHSO ₂ -シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | - | |
| | 2 6 | -NHCH ₂ -シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | - | |
| | 2 7 | -N(CH ₃)CO-シクロヘキシル | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 258(分解) | (6) |
| | 2 8 | -N(C ₂ H ₅)CO- シクロヘキシル (3) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 205 ~ 207 | |
| | 2 9 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 148 ~ 149 | |
| | 3 0 | -NHSO ₂ Ph(4-NO ₂) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 189 ~ 191 | |
| | 3 1 | -NHSO ₂ Ph(4-F) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 146 ~ 147 | |
| | 3 2 | -NHSO ₂ (CH ₂) ₇ CH ₃ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 121 ~ 122 | |
| | 3 3 | -NHCO-シクロヘキシル (3) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OCH ₃ | 179 ~ 181 | |
| | 3 4 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 238 ~ 239 | |
| | 3 5 | -NHCH ₂ Ph | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 109 ~ 110 | |
| | 3 6 | -NHCH ₂ -シクロヘキシル (3) | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | H | 110 | |

[0107]

Table VI

| ① | 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) | ② |
|---|---------|--|--|--|-----------|---|
| | 3 7 | -NHCO-シクロヘキシル③ | F | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 167 ~ 168 | |
| | 3 8 | -NHCO-シクロヘキシル | -NPh(3-OH) | H | 195 ~ 196 | |
| | 3 9 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NPh(3-OH) | H | 177 ~ 178 | |
| | 4 0 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 255 ~ 256 | |
| | 4 1 | -NHCO-2-チエニル⑦ | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 259 ~ 260 | |
| | 4 2 | -NHSO ₂ Ph | -SPh(4-F) | H | 78 ~ 82 | |
| | 4 3 | -NHSO ₂ CH ₃ | -NPh(3-CF ₃) | H | 210 ~ 212 | |
| | 4 4 | -NHSO ₂ -2-フッ素⑧ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | 44 ~ 49 | |
| | 4 5 | -NHSO ₂ CH ₃ | -SPh(3-CF ₃) | H | 101 ~ 105 | |
| | 4 6 | -NHCO-シクロヘキシル③ | -NPh(4-OH) | H | — | |
| | 4 7 | -NHCO-シクロヘキシル | -SCH ₂ COOH | H | 166 ~ 169 | |
| | 4 8 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -SCH ₂ COOH | H | 155 ~ 158 | |
| | 4 9 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NPh(3-CF ₃) | H | 158 ~ 160 | |
| | 5 0 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -SPh(3-CF ₃) | H | 83 ~ 85 | |
| | 5 1 | -NHCO-シクロペンチル⑨ | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 193 ~ 195 | |
| | 5 2 | -NHCOCH=CHCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 216 ~ 218 | |
| | 5 3 | -NHCO-シクロヘキシル③ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 202 ~ 203 | |
| | 5 4 | -NHCO-シクロヘキシル③ | -NHSO ₂ CH ₃ | SCH ₂ | — | |

[0108]

Table VII

| ① | 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) | ② |
|---|---------|--|------------------------------------|---------------------------------|-----------|---|
| | 5 5 | -NHCO-シクロヘキシル ③ | -OCH ₂ COOH | H | 179 ~ 180 | |
| | 5 6 | -NHCH ₂ Ph(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | H | 120 ~ 123 | |
| | 5 7 | -NHCO-シクロヘキシル ③ | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₅ | 213 ~ 214 | |
| | 5 8 | -NHSO ₂ CH ₃ | -SPh(4-F) | H | 131 ~ 132 | |
| | 5 9 | -NHSO ₂ CH ₃ | -SPh(2, 4-F ₂) | H | 120 ~ 122 | |
| | 6 0 | -NHSO ₂ Ph(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | H | 190 ~ 195 | |
| | 6 1 | -NHSO ₂ Ph(4-F) | -NPh(3-CF ₃) | H | - | |
| | 6 2 | -NHSO ₂ Ph | -NPh(3-CF ₃) | H | 218 ~ 220 | |
| | 6 3 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -NPh(3-CF ₃) | H | 214 ~ 216 | |
| | 6 4 | -NHSO ₂ Ph | -SPh(3-CF ₃) | H | 85 ~ 87 | |
| | 6 5 | -NHSO ₂ Ph(4-OCH ₃) | -SPh(3-CF ₃) | H | 106 ~ 108 | |
| | 6 6 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | -OC ₂ H ₅ | 224 ~ 225 | |
| | 6 7 | -NHCO-シクロヘキシル ③ | -NHSO ₂ CH ₃ | -OC ₂ H ₅ | 194 ~ 195 | |
| | 6 8 | -NHSO ₂ Ph | -SPh(2, 4-F ₂) | H | 93 ~ 96 | |
| | 6 9 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -SPh(2, 4-F ₂) | H | 油状物 ④ | |
| | 7 0 | -NHCOPh(3-CF ₃) | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₅ | 223 ~ 226 | |
| | 7 1 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh(3-CF ₃) | H | 油状物 ④ | |
| | 7 2 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -S-シクロヘキシル ③ | H | 59 ~ 60 | |
| | 7 3 | -NHSO ₂ CH ₃ | -S-シクロヘキシル ③ | H | 68 ~ 69 | |
| | 7 4 | -NHSO ₂ CF ₃ | -NPh(3-CF ₃) | H | 204 ~ 207 | |

Key: 1 Compound
2 M.p.
3 Cyclohexyl
4 Oil
5 1-piperazinyl
6 Decomposition
7 Thiaryl
8 Naphthyl
9 Cyclopentyl

[0109]

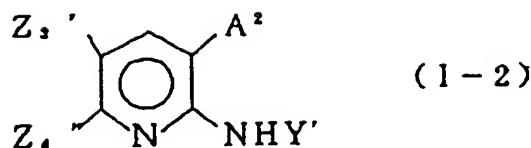


Table VIII

Table V*

| 化合物 No. | A ² | Y' | Z ₃ | Z ₄ | 融 点 (°C) |
|------------|---------------------------------------|---|-------------------------------------|-----------------|----------------|
| 7 5 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | H | 60 ~ 63 |
| 7 6 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | B r | H | 140 ~ 141 |
| 7 7 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | I | H | 154 ~ 155 |
| 7 8 | -NHCO-CF ₂ CF ₃ | SO ₂ CH ₃ | NHCOCF ₂ CF ₃ | CF ₃ | 220 ~ 223 |
| 7 9 | -NHCOPh(4-F) | SO ₂ CH ₃ | NHCOPh(4-F) | CF ₃ | 249 ~ 251 |
| 8 0 | -NHCO-シクロヘキシル | ③ SO ₂ CH ₃ | H | CF ₃ | 164 ~ 166 |
| 8 1 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | NO ₂ | H | - |
| 8 2 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | NH ₂ | H | - |
| 8 3 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | CN | H | - |
| 8 4 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | COCH ₃ | H | - |
| 8 5 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | CH ₃ | H | - |
| 8 6 | -NHCOPh(3-CF ₃) | SO ₂ CH ₃ | B r | H | 199 ~ 202 |
| 8 7 | -NHCO-シクロヘキシル | SO ₂ C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 168 ~ 170 |
| 8 8 | -NHCOPh(3-CF ₃) | SO ₂ C ₂ H ₅ | H | CF ₃ | 148 ~ 149 |
| 8 9 | -NHCOPh(3-CF ₃) | SO ₂ CH ₃ | H | CF ₃ | 229 ~ 230 |

* [Editor's note: There is double numbering of the tables in the foreign text.]

Key: 1 Compound
2 M.p.
3 Cyclohexyl]

[0110]

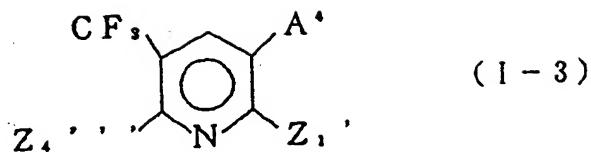


Table IX

| 化合物 No. | A' | Z ₁ | Z ₄ | 融点 (°C) |
|---------|-----------------|--|--|------------|
| 9 0 | NO ₂ | H | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 136~137 |
| 9 1 | NO ₂ | C 1 | -NHSO ₂ CH ₃ | 179 |
| 9 2 | NO ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 188 |
| 9 3 | NO ₂ | " | OCH ₃ | 175~176 |
| 9 4 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | 198~199 |
| 9 5 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | F | - |
| 9 6 | NO ₂ | -OCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | - |
| 9 7 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | C 1 | 245 (分解) ③ |
| 9 8 | NH ₂ | H | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 134~135 |
| 9 9 | NH ₂ | C 1 | -NHSO ₂ CH ₃ | 165~167 |
| 1 0 0 | NH ₂ | -OCH ₃ | -NHSO ₂ CH ₃ | 168~170 |
| 1 0 1 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | F | - |
| 1 0 2 | NH ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | C 1 | 180~182 |
| 1 0 3 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OCH ₃ | 152~153 |
| 1 0 4 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | OCH ₃ | 188~191 |
| 1 0 5 | NH ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | OCH ₃ | 201~203 |
| 1 0 6 | NO ₂ | F | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 146~148 |
| 1 0 7 | NO ₂ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | 185~187 |
| 1 0 8 | NH ₂ | F | -NHSO ₂ CH ₃ | - |
| 1 0 9 | NO ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₅ | 149~151 |
| 1 1 0 | NH ₂ | -NHSO ₂ CH ₃ | SC ₂ H ₅ | 158~160 |

Key: 1 Compound
2 M.p.
3 Decomposition

[0111]

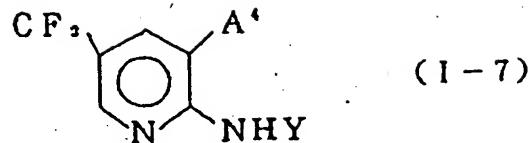


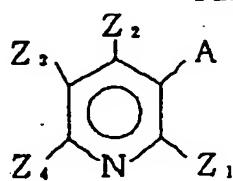
Table VII

| (1) 化合物 No. | A' | Y |
|-------------|-----------------|---|
| 111 | H | SO ₂ C ₂ H ₅ |
| 112 | NO ₂ | SO ₂ ナフチル (1) |
| 113 | NO ₂ | SO ₂ CH ₂ Ph |
| 114 | NO ₂ | 3,5-ジメチル-4-イソキサゾリルスルホニル |
| 115 | NO ₂ | SO ₂ Ph |
| 116 | NO ₂ | SO ₂ Ph(4-OMe) |
| 117 | NO ₂ | SO ₂ CF ₃ |
| 118 | NO ₂ | SO ₂ CH ₂ |
| 119 | NH ₂ | SO ₂ Ph(4-OMe) |
| 120 | NH ₂ | SO ₂ CF ₃ |
| 121 | NH ₂ | SO ₂ CH ₂ |
| 122 | NH ₂ | 4-エトキシカルボニル-1-メチル-5-ピラゾリルスルホニル (4) |
| 123 | NH ₂ | 5-β-トリフルオロエトキシ-3-メチル-4-イソチアゾリルスルホニル (5) |

Key: 1 Compound
 2 Naphthyl
 3 3,5-dimethyl-4-isoxazolylsulfonyl
 4 4-ethoxycarbonyl-1-methyl-5-pyrazolylsulfonyl
 5 5- β -trifluoroethoxy-3-methyl-4-isothiazolylsulfonyl

[0112]

Table XI



(I)

Table VIII

| (1) 化合物 No. | A | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | 融点 (°C) | (3) |
|-------------|---|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---|---------|-----|
| 1 2 4 | -NH ₂ | NHSO ₂ CH ₃ | H | NH ₂ | CF ₃ | 138~144 | |
| 1 2 5 | -NO ₂ | Cl | H | NO ₂ | CF ₃ | 79~80 | |
| 1 2 6 | -NO ₂ | H | CF ₃ | H | NHSO ₂ C ₆ H ₅ | 207~208 | |
| 1 2 7 | -NHCOOCH ₃ | H | H | H | H | 109~111 | |
| 1 2 8 | -NHCOOC ₆ H ₅ | H | H | H | H | 88~89 | |
| 1 2 9 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | H | 54~55 | |
| 1 3 0 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | H | 54~55 | |
| 1 3 1 | -NHCOOCH ₂ CH ₂ Cl | H | H | H | H | 94~96 | |
| 1 3 2 | -NHCOOCH ₂ CCl ₃ | H | H | H | H | 121~123 | |
| 1 3 3 | 2-オキソ-1-ビロリジニル(2) | H | H | H | H | 80~81 | |
| 1 3 4 | -NHCOOCH(CH ₃) ₂ | H | H | H | H | 139~145 | |

Key: 1 Compound
 2 2-oxo-1-pyrrolidinyl
 3 M.p.
 4 Oil
 5 Cyclohexyl]

[0113]

Table XII

Table VIII (continued)

| ① 化合物 No. | A | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | ③ 融点 (°C) | |
|--------------|---|---|----------------|-----------------|--------------------------------|--------------|---|
| | | | | | | ④ | ④ |
| 135 | -NHCOOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ | H | H | H | H | 100~101 | |
| 136 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | OCH ₃ | 74~75 | |
| 137 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | OCH ₃ | 73~74 | |
| 138 | -NHCOO(CH ₂) ₃ CH ₃ | H | H | H | OCH ₃ | 62~63 | |
| 139 | -NHCOOCH ₂ CH ₂ Cl | H | H | H | OCH ₃ | 97~100 | |
| 140 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | OC ₂ H ₅ | 80~82 | |
| 141 | -NHCOOC ₂ H ₅ | H | H | H | C1 | 115~116 | |
| 142 | -NHCOO(CH ₂) ₂ CH ₃ | H | H | H | C1 | 116~117 | |
| 143 | NO ₂ | C1 | H | CF ₃ | C1 | 61~63 | |
| 144 | NO ₂ | -OH | H | CF ₃ | C1 | 122~123 | |
| 145 | NO ₂ | C1 | H | CF ₃ | -OCH ₃ | (油状物) | ④ |
| 146 | NH ₂ | OPh(2,4-F ₂) | H | CF ₃ | H | 78~81 | |
| 147 | NO ₂ | OCH ₂ COOC ₂ H ₅ | H | CF ₃ | H | (油状物) | ④ |

Key: 1 Compound
 2 2-oxo-1-pyrrolidinyl
 3 M.p.
 4 Oil
 5 Cyclohexyl]

[0114]

Table XIII

Table VIII (continued)

| ① 化合物 No. | A | Z ₁ | Z ₂ | Z ₃ | Z ₄ | 融点 (°C) ③ |
|-----------|--|----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------|
| 148 | -NH ₂ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | H | CF ₃ | 74~75 |
| 149 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | H | CF ₃ | 89~90 |
| 150 | -NHSO ₂ C ₂ H ₅ | -NHCO-シクロヘキシル | H | H | CF ₃ | 151~154 |
| 151 | -NHSO ₂ CH ₃ | -OPh(2, 4-F ₂) | H | H | CF ₃ | 104~105 |
| 152 | -NH ₂ | -S-シクロヘキシル | H | CF ₃ | H | 67~67.5 |
| 153 | -NO ₂ | -S-シクロヘキシル | H | CF ₃ | H | 油状物 |
| 154 | -NH ₂ | SPh(3-CF ₃) | H | H | CF ₃ | 油状物 |
| 155 | -NH ₂ | OPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 油状物 |
| 156 | -NO ₂ | SPh(2, 4-F ₂) | H | CF ₃ | H | 99~101 |
| 157 | -NH ₂ | SPh(2, 4-F ₂) | H | CF ₃ | H | 64~67 |
| 158 | -NO ₂ | OPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 50~52 |
| 159 | -NO ₂ | SPh(4-F) | H | CF ₃ | H | 66~69 |
| 160 | -NH ₂ | SPh(4-F) | H | CF ₃ | H | 93~95 |
| 161 | -NO ₂ | NHPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 80~82 |
| 162 | -NO ₂ | SPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 47~48 |
| 163 | -NH ₂ | NHPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 100~104 |
| 164 | -NH ₂ | SPh(3-CF ₃) | H | CF ₃ | H | 44~46 |

Key: 1 Compound
2 2-oxo-1-pyrrolidinyl
3 M.p.
4 Oil
5 Cyclohexyl]

[0115]

The compounds represented by general formula (I) are useful as phospholipase A₂ inhibitors, anti-inflammatory agents, and antipancreatitis agents. Phospholipase A₂ is detected in various tissues and cells in the body. In platelets and inflammation cells, phospholipase A₂ is secreted or activated by stimuli, contributing to the production of platelet activation factors (PAF) and arachidonic acid metabolites. The arachidonic acid metabolites are clearly related to various illnesses, e.g., inflammation symptoms such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, tendonitis, bursa inflammation, dryness, and other related skin inflammations; respiratory ailments such as allergic nose inflammation, allergic respiratory asthma, etc.; instant hyper-reactivity such as allergic conjunctivitis, etc. On the other hand, the phospholipase A₂ secreted from the pancreas is activated in the intestine and displays digestive action. Also, once activated in the intestine, it is considered to be an important factor in causing pancreatitis. The compounds of the present invention are effective for the treatment of symptoms related to phospholipase A₂, such as the above inflammation symptoms, respiratory ailments, instant hyper-reactivity, pancreatitis, etc., and they can be used as anti-inflammatory agents, respiratory-ailment treatment agents, antiallergenic agents, anti-pancreatitis agents, anti-kidney inflammation

agents, anti-organ-ailment agents, etc. For antipancreatitis agents, the compounds of the present invention can be used together with protein-decomposition enzyme inhibitors, e.g., nafamostat mesilate, gabexate mesilate, camostat mesilate [transliterations], etc.

[0116]

The compounds of the present invention are especially desired for use as anti-inflammatory agents and anti-pancreatitis agents.

[0117]

Experimental Example 1

Phospholipase A₂ inhibition action, Method A

[0118]

(1) Preparation of substrate

A substrate was prepared from 10 mg of egg licithin (product of Wako Junyaku), 1 mL of glycerin, 2 mL of a 50-mM Tris-hydrochloric acid buffer solution (pH 7.5) (Tris(hydroxymethyl)aminomethane (product of Nakarai tesk [transliteration] Co.), adjusted with hydrochloric acid to pH 7.5), 0.5 mL of a 150-mM calcium chloride solution (solution of calcium chloride in 50-mM Tris-hydrochloric acid buffer), and

0.5 mL of 0.05% Triton X100 (Nakarai tesk Co. (solution of Triton X100 in 50-mM Tris-hydrochloric acid buffer) by dispersing for 5 min in a mortar and an ultrasonic pulverizer (heat system, Ultrasonic Ink Co., model W-225) for 30 min.

[0119]

(2) Enzyme

Swine pancreas phospholipase A₂ (Boehringer Mannheim, Yamanouchi (161454, 122416) was used.

[0120]

(3) Measurement of phospholipase A₂ activity

In a 96-hole culture plate (flat bottom, Sumitomo Bakelite Medical Co.), 40 μ L of substrate, 5 μ L of a solution of 10 mg of sample compound in 500 μ L of dimethyl sulfoxide treated with 500 μ L of 50-mM Tris-hydrochloric acid buffer, and 5 μ L of a 20-ng/mL enzyme solution (enzyme diluted with 50-mM Tris-hydrochloric acid buffer), were added; the resulting mixture was allowed to react at 37°C for 30 min. The fatty acid formed was then determined by the ACS-ACOD (acyl CoA synthase acyl CoA oxidase) method (NEFA C-test Wako kit (product of Wako Junyaku)). The colorimetric determination was done using a multiphotometer (Biorad Co. Model 2550 EIA Reader) at a wavelength of 540 nm. Separate experiments were similarly carried out (no addition of test compound) with phospholipase A₂, final concentration 2 μ g/mL, 1 μ g/mL, and 0.5 μ g/mL, plotting the fatty acid formed

against the phospholipase A₂. From the amount of the fatty acid formed, in the presence of the test compounds, the apparent phospholipase A₂ was obtained from the calibration curve and used in the equation below to compute the enzyme inhibition of the test compounds. Results are given in Table IX.

[0121]

Enzyme inhibition (%) = [1 - (apparent phospholipase A₂ obtained from calibration curve using the fatty acid formed in the presence of the test compounds/actually added phospholipase A₂ amount)] x 100

[0122]

Table XIV

Table IX

| 化合物 No. ① | ホスホリバーゼA ₁ 阻害率(%) (1000ppm) ② | 化合物 No. ① | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) ② |
|--------------|---|--------------|---|
| 6 | 4 9 | 139 | 6 8 |
| 8 | 3 1 | 140 | 5 2 |
| 17 | 3 9 | 141 | 5 8 |
| 18 | 7 7 | 142 | 3 3 |
| 19 | 4 2 | 143 | 1 0 0 |
| 78 | 5 8 | 144 | 3 6 |
| 91 | 4 8 | 145 | 6 7 |
| 124 | 5 5 | | |
| 125 | 6 0 | | |
| 127 | 3 9 | | |
| 129 | 5 0 | | |
| 130 | 6 7 | | |
| 131 | 7 0 | | |
| 132 | 4 2 | | |
| 133 | 3 5 | | |
| 134 | 4 8 | | |
| 135 | 5 5 | | |
| 136 | 4 6 | | |
| 137 | 4 8 | | |
| 138 | 5 0 | | |

Key: 1 Compound
 2 Phospholipase A₂ inhibition

[0123]

Experimental Example 2

Phospholipase A₂ inhibition action, Method B

[0124]

(1) Preparation of substrate

A solution of 9.2 mg of dipalmitoylphosphatidylcholine (product of Nichiyu Liposome) in 0.5 mL of chloroform was mixed with a solution of 32 mg of sodium cholate (Wako Junyaku product dissolved in 0.5 mL of methanol) then freed from the solvent under a nitrogen stream, treated with 2.5 mL of a 250-mM sodium chloride solution (sodium chloride solution in 100-mM Tris-hydrochloric acid buffer (Tris(hydroxymethyl)aminomethane adjusted to pH 8.0 with hydrochloric acid), and stirred for dissolution to obtain a substrate.

[0125]

(2) Enzyme

Swine pancreas phospholipase A₂ (Boehringer Mannheim, Yamanouchi product (161454, 122416).

[0126]

(3) Measurement of phospholipase A₂ activity

In a 96-hole culture plate, 20 μ L of a solution of 25-mM calcium chloride, 4.5 mg/mL of bovine serum albumin (product of Sigma Co.), and 100-mM of Tris-hydrochloric acid buffer (pH 8.0), 5 μ L of a solution of 10 mg of sample compound in 500 μ L of dimethyl sulfoxide treated with 500 μ L of 20-mM Tris-hydrochloric acid buffer, 5 μ L of a 10- μ g/mL enzyme solution (enzyme diluted with 1 mg/mL of bovine serum albumin solution (bovine serum albumin dissolved in 100-mM Tris-hydrochloric acid buffer), and 20 μ L of substrate were added; the resulting mixture was allowed to react at 37°C for 30 min. The fatty acid formed was then determined by the ACS-ACOD (acyl CoA synthase acyl CoA oxidase) method (NEFA C-test Wako kit (product of Wako Junyaku)). The colorimetric determination was done using a multiphotometer (Biorad Co. Model 2550 EIA Reader) at a wavelength of 540 nm. Separate experiments were similarly carried out (no addition of test compound) with phospholipase A₂, final concentration 1 μ g/mL, 0.75 μ g/mL, 0.5 μ g/mL, and 0.25 μ g/mL, plotting the fatty acid formed against the phospholipase A₂. From the amount of the fatty acid formed, in the presence of the test compounds, the apparent phospholipase A₂ was obtained from the calibration curve and used in the equation below to compute the enzyme inhibition of the test compounds. Results are given in Table X.

[0127]

Enzyme inhibition (%) = [1 - (apparent phospholipase A₂ obtained from calibration curve using the fatty acid formed in the presence of the test compounds/actually added phospholipase A₂ amount)] x 100

[0128]

Table XV

Table X

| 化合物 No. ① | ホスホリバーゼA. 阻害率(%) (1000ppm) ② | 化合物 No. ① | ホスホリバーゼA. 阻害率(%) (1000ppm) ② |
|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|
| 1 | 6 3 | 44 | 8 4 |
| 2 | 8 2 | 45 | 8 3 |
| 3 | 9 2 | 48 | 6 0 |
| 9 | 6 8 | 50 | 9 5 |
| 10 | 7 5 | 51 | 6 4 |
| 12 | 5 0 | 52 | 3 3 |
| 13 | 8 8 | 53 | 3 2 |
| 14 | 4 7 | 55 | 6 5 |
| 15 | 5 6 | 56 | 6 5 |
| 16 | 6 7 | 57 | 9 5 |
| 28 | 4 1 | 58 | 6 5 |
| 30 | 4 9 | 59 | 7 0 |
| 31 | 4 7 | 60 | 5 7 |
| 32 | 8 7 | 64 | 9 5 |
| 34 | 7 0 | 65 | 9 3 |
| 35 | 6 3 | 66 | 7 0 |
| 36 | 4 2 | 67 | 8 9 |
| 37 | 9 4 | 68 | 9 5 |
| 38 | 9 3 | 69 | 8 2 |
| 39 | 5 9 | 70 | 9 0 |
| 40 | 9 0 | 71 | 9 0 |
| 41 | 6 8 | 72 | 9 8 |
| 42 | 9 8 | 73 | 9 3 |
| 43 | 8 0 | 75 | 8 4 |

Key: 1 Compound
2 Phospholipase A₂

[0129]

Table XVI

Table X (continued)

| 化合物 No. | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) | 化合物 No. | ホスホリバーゼA ₂ 阻害率(%) (1000ppm) |
|------------|---|------------|---|
| 76 | 2 7 9 | 116 | 3 0 |
| 77 | 8 1 | 117 | 3 1 |
| 78 | 4 8 | 118 | 3 5 |
| 80 | 6 7 | 119 | 4 5 |
| 86 | 7 0 | 120 | 3 1 |
| 87 | 8 1 | 121 | 3 2 |
| 88 | 8 9 | 122 | 5 8 |
| 89 | 7 4 | 123 | 3 2 |
| 90 | 4 8 | 126 | 4 2 |
| 92 | 4 7 | 146 | 4 2 |
| 94 | 8 8 | 148 | 7 0 |
| 98 | 3 8 | 149 | 7 9 |
| 99 | 3 5 | 150 | 5 1 |
| 103 | 3 6 | 151 | 5 7 |
| 104 | 7 9 | 152 | 4 0 |
| 105 | 5 5 | 154 | 4 2 |
| 107 | 7 8 | 155 | 8 6 |
| 109 | 3 8 | 160 | 6 3 |
| 110 | 4 9 | | |
| 111 | 3 0 | | |
| 112 | 5 0 | | |
| 113 | 3 8 | | |
| 114 | 4 2 | | |
| 115 | 3 3 | | |

Key: 1 Compound
2 Phospholipase A₂

[0130]

Experimental Example 3

Carrageenan foot-sole edema inhibition action

Wistar male rats (body weight about 100 g) were used at 5 per group. The test compounds were mixed with Tween 80 (polyoxyethylene sorbitan mono-oleate (product of Nakarai tesk)), then with distilled water to obtain a 2% Tween 80 suspension or salt dissolved in water, which was administered orally at 25 mg of test compound/kg. One hour later, 0.1 mL of 1% λ -carrageenan solution in saline solution was injected into the skin of the right rear sole to cause inflammation. Three hours later, using a foot-sole volume measurement apparatus (Ugobashire Co. product), the foot-sole volume was measured. Subtracting from the volume before inflammation gave the swelling volume, which was used to compute the inhibition level by the equation below. Results are given in Table XI.

[0131]

Inhibition (%) = [1 - (average swelling volume of group fed test compounds / control group average swelling volume)] x 100

[0132]

Table XVII

Table XI

| 化合物 No. | カラゲナン足跡浮腫 抑制率(%) (25mg/kg) |
|------------|-------------------------------|
| 13 | 38 |
| 32 | 24 |
| 35 | 22 |
| 39 | 36 |
| 40 | 39 |
| 41 | 25 |
| 42 | 46 |
| 43 | 44 |
| 44 | 20 |
| 48 | 22 |
| 58 | 22 |
| 64 | 30 |
| 65 | 20 |
| 74 | 26 |
| 76 | 29 |
| 86 | 34 |
| 87 | 24 |
| 113 | 28 |
| 115 | 23 |
| 116 | 36 |
| 117 | 22 |
| 126 | 25 |
| 143 | 39 |
| 148 | 31 |

Key: 1 Compound
 2 Carrageenan foot-sole edema inhibition

[0133]

Experimental Example 4

Acute toxicity

Administration route: oral

Using ddy male mice (body weight 25-30 g), at 5 per group, the test compounds as Na salts were dissolved in a saline solution or 5% glucose aqueous solution and administered orally at 0.1 mL/10 g body weight. After administration, over 1 week, the mortality/test No. was obtained to estimate the 50% lethal dosage LD₅₀ (mg/kg). Results are given in Table XII.

[0134]

Table XVIII

Table XII

| 化合物 No. | LD ₅₀ (mg/Kg) |
|------------|--------------------------|
| 3 | > 200 |
| 35 | > 200 |
| 40 | > 200 |
| 76 | > 200 |
| 113 | > 200 |

Key: 1 Compound

[0135]

Experimental Example 5

Effect on acute pancreatitis

Crj-CD male rats were used at 3 per group, using a full-body inhalation anesthesia machine (Model EM-2 and F-type vaporizer for Fluothane) with halothane (Hoechst Japan) and nitrous oxide (Sumitomo Seika). The rats underwent surgery by the duodenum blocking method to produce acute pancreatitis. Each compound (as the Na salt) was continuously administered at 0.4 mL/100 g to 0.6 mL/100 g into the tail vein at a rate of 0.05 mL/min using a pump (Technicon AAI proportioning pump III, Nippon Technicon Co.), with a nonadministered group as the control. The compound-administered group was examined by pathological autopsy 6 h after the surgery. Of the pancreatitis pathological changes, dotlike bleeding, spot-like bleeding, pancreas virtual destruction, and fatty tissue destruction in the abdominal cavity were evaluated with regard to their degree and range by 5 ratings of 0, 0.5, 1, 2, 3 (3 for serious). Overall points are given as pancreatitis pathological changes. Using the equation below, pancreatitis inhibition levels (%) were obtained. Results are given in Table XIII.

[0136]

Pancreatitis inhibition (%) = $[1 - (\text{pancreatitis pathological change points of group fed the test})]$

compounds/pancreatitis pathological change points of control group)] $\times 100$

[0137]

Table XIX

Table XIII

| 化合物 No. | 脾炎抑制率 (%) (10mg/kg) | 化合物 No. | 脾炎抑制率 (%) (10mg/kg) |
|------------|------------------------|------------|------------------------|
| 30 | 5 5 | 87 | 8 1 |
| 37 | 6 2 | 92 | 5 4 |
| 42 | 7 2 | 107 | 7 3 |
| 50 | 7 0 | 111 | 7 9 |
| 51 | 5 7 | 112 | 9 3 |
| 56 | 5 6 | 115 | 8 6 |
| 58 | 6 8 | 116 | 9 7 |
| 60 | 5 3 | 119 | 5 0 |
| 65 | 8 4 | 120 | 5 3 |
| 67 | 5 3 | 121 | 8 1 |
| 72 | 6 9 | 122 | 6 2 |
| 76 | 7 1 | 144 | 6 1 |
| 77 | 6 7 | 150 | 7 4 |

Key: 1 Compound
2 Pancreatitis inhibition

[0138]

When the compounds of the present invention are administered to treat the above phospholipase-A₂-related ailments, they may be used alone or mixed with physiologically acceptable carriers as formulation compositions suitable for oral or nonoral administration, e.g., tablets, powders, capsules, grains, injectables, ointments, inhalers, suppositories, etc.

[0139]

The formulations for oral administration are, e.g., solids such as tablets, capsules, powders, grains, lozenges, etc., which may contain binders such as microcrystalline cellulose, gum arabic, tragacanth gum, gelatins, polyvinylpyrrolidone, etc., excipients such as starch, lactose, carboxymethylcellulose, etc.; disintegrating agents such as alginic acid, cornstarch, carboxymethylcellulose, etc.; lubricants such as magnesium stearate, light silica, colloidal silicon dioxide, etc.; sweeteners such as sucrose, etc.; flavoring agents such as peppermint, methyl salicylate, etc. Liquid compositions such as syrups or suspensions may contain sorbitol, gelatin, methylcellulose, carboxymethylcellulose, vegetable oils such as peanut oil, emulsifiers such as lecithin, and optionally sweeteners, preservatives, colorants, flavor agents, etc. They may be used as dry formulations. Such formulations contain 1-95 wt% of the effective component.

[0140]

Formulations for nonoral administration include injectables, which may be an aqueous salt solution, etc., or suspensions or emulsions (mixed with physiologically acceptable oils or liquids). In this case, antiseptics such as benzyl alcohol, etc., antioxidants such as ascorbic acid, etc., physiologically acceptable buffers, and penetration control agents may also be used. These injectables contain 0.1-8 wt% of effective component. Formulations suitable for local application or direct intestinal applications include inhalers, ointments, suppositories, etc. The inhalers administered through respiration can contain the compounds alone or with physiologically acceptable inert carriers or aerosols, or a nebulizer solution or inhalable fine powders. The inhalable fine powders should have particles below 50 μ , preferably below 10 μ . When used as inhalers, if needed, they may be used together with antiasthma agents or vasodilators.

[0141]

The ointments can be made using the usual bases by the usual process. The ointments should contain 0.1-30 wt% of effective components.

[0142]

The suppositories can be prepared using the usual carriers, such as polyethylene glycol, lanolin, cacao fat, fatty acid triglycerides, etc. The suppositories should have an effective compound content of 1-95 wt%.

[0143]

Such formulation compositions for oral, nonoral, topical, and direct intestinal applications can be adjusted in the usual manner with regard to the release rate of the effective components after being administered to patients.

[0144]

The dosage of the compounds of the present invention can be varied according to the compounds, dose method, and human and animal patient conditions, and should be decided by health professionals, while it should be, based on adults, about 0.01-10, preferably 0.05-5 g/day. The inhalation dosage per operation should be about 0.01-100 mg of the compounds.

[0145]

Specific formulation examples of the present invention are given below for phospholipase A₂ inhibitor, anti-inflammatory agent, and antipancreatitis agent.

[0146]

Formulation Example 1 (tablets)

| | |
|------------------------|--------|
| (1) Compound No. 3 | 200 mg |
| (2) Lactose | 150 mg |
| (3) Starch | 30 mg |
| (4) Magnesium stearate | 6 mg |

The above components (1)-(4) were molded to make one tablet.

[0147]

Formulation Example 2 (powder, fine particles)

| | | |
|-----|--|--------|
| (1) | Compound No. 104 | 200 mg |
| (2) | Sugar ester (DK Ester F-160, product of Daiichi Kogyo) | 180 mg |
| (3) | Surfactant (Decaglyn 1-L, [transliteration] product of Nikkō Chemicals) | 15 mg |
| (4) | Light silica | 25 mg |

The above (1) was wet milled in an aqueous solution of 5% (3), treated with 180 mg of (2), freeze-dried, pulverized, mixed with (4), and if desired put into capsules.

[0148]

Formulation Example 3 (hard gelatin capsules)

| | | |
|-----|--------------------|--------|
| (1) | Compound No. 3 | 250 mg |
| (2) | Starch | 200 mg |
| (3) | Magnesium stearate | 10 mg |

Components (1)-(3) were placed in hard gelatin capsule.

[0149]

Formulation Example 4 (injection)

| | |
|-------------------------------------|--------|
| (1) Compound No. 104 | 1 g |
| (2) Glucose | 10 g |
| (3) Injection-grade distilled water | 200 mL |

The above components (1)-(3) were made into injection solutions in the usual manner.

[0150]

Formulation Example 5 (topical skin ointment)

| | |
|------------------------------|---------|
| (1) Compound No. 104 | 5 g |
| (2) White petrolatum | 25 g |
| (3) Stearyl alcohol | 22 g |
| (4) Propylene glycol | 12 g |
| (5) Sodium lauryl sulfate | 1.5 g |
| (6) Ethyl p-hydroxybenzoate | 0.025 g |
| (7) Propyl p-hydroxybenzoate | 0.015 g |
| (8) Purified water | 100 g |

The above components (1)-(8) were made into an ointment in the usual manner.